

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-
und Gesichtschirurgie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

Klinische und zellkulturelle Untersuchung zur Rolle des Vincent'schen Zeichens bei bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Mareike Pietsch
aus
Nürnberg

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Dr. med. dent. Sven Otto

Mitberichterstatter: PD Dr. Jörg Hausdorf
PD Dr. Miriam Draenert

Betreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. dent. Matthias Tröltzsch

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 26.03.2015

Meinen lieben Eltern in tiefster Dankbarkeit gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	10
1.1. Einsatzgebiete der Bisphosphonate	10
1.1.1. Wirkmechanismus verschiedener Bisphosphonate	11
1.1.2. Nebenwirkungen der Bisphosphonate	12
1.1.3. Klinische Symptome und Risikofaktoren der BRONJ	13
1.1.4. Einteilung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose	14
1.1.5. Die Therapie der BRONJ	15
1.1.6. Prophylaxe, Prävention und Früherkennung	17
1.1.7. Die Pathogenesemodelle der BRONJ	19
1.2. Definition des Vincentsymptoms	20
1.3. Fragestellung und Zielsetzung	20
2. Material und Methoden	21
2.1. Material und Methoden der retrospektiven Datenanalyse	21
2.1.1. Art der Studie	21
2.1.2. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	21
2.1.3. Retrospektiv erfasstes Datenmaterial	22
2.1.4. Versuchsaufbau der retrospektiven Studie	24
2.1.5. Statistische Datenanalyse	25
2.2. Material und Methoden für die Gewinnung der trigeminalen Zellen	26
2.2.1. Methoden für die Gewinnung der Zellkultur	26
2.2.2. Berechnung der angewendeten Bisphosphonatkonzentrationen	27
2.2.3. Inkubation der Neuronen mit unterschiedlichen Bisphosphonat und pH-Wert Bedingungen	28
2.2.4. Auswertung der Zellaktivität mithilfe des WST-assay	28
2.2.5. Material für die Gewinnung trigeminaler Zellkulturen und Inkubation mit Bisphosphonaten	28
2.2.5.1. Zellen	28
2.2.5.2. Fixativa und Waschlösungen	28
2.2.5.3. Chemikalien	29
2.2.5.4. Verbrauchsmaterialien	30
2.2.5.5. Geräte	31
2.2.5.6. Computerprogramme	31
2.2.6. Statistische Auswertung der experimentellen Versuche	32

3. Ergebnisse	32
3.1. Ergebnisse der klinisch retrospektiven Datenanalyse	32
3.1.1. Die Grunddaten	32
3.1.1.1. Grunderkrankungsverteilung	33
3.1.1.2. Geschlechterverteilung	34
3.1.1.3. Alter bei Diagnose der BRONJ	35
3.1.1.4. Bisphosphonate	36
3.1.1.5. Lokalisationsverteilung der BRONJ	37
3.1.2. Patientencharakteristika der BRONJ Patienten ohne Vincentsymptom im Vergleich zu BRONJ Patienten mit Vincentsymptom	38
3.1.2.1. Die Grunderkrankung	40
3.1.2.2. Risikofaktoren	40
3.1.2.3. Klinische Präsentation	41
3.2. Ergebnisse der experimentellen Versuche der neuronalen Zellaktivität bei pH 7,4; 7,0; 6,7	44
4. Diskussion	48
4.1. Geschlechterverteilung der BRONJ	48
4.2. Verteilung der Grunderkrankung der BRONJ	48
4.3. Altersverteilung der BRONJ	49
4.4. Bisphosphonatmedikation und ihre Assoziation zur BRONJ	49
4.5. Lokalisationsverteilung der BRONJ	50
4.6. Das Vincentsymptom und klinische Charakteristika betroffener Patienten	50
4.6.1. Assoziation der Grunderkrankung mit dem Vincentsymptom	51
4.6.2. Die Einnahmedauer und das Erkrankungsstadium in Assoziation zum Vincentsymptom	51
4.6.3. Zustand der Gefühlsbeeinträchtigung nach operativen Eingriff	52
4.6.4. Bevorzugte Lokalisation der BRONJ bei Patienten mit Vincentsymptom	53
4.7. Experimenteller Erklärungsansatz für die Entstehung des Vincentsymptoms	54
5. Zusammenfassung	55
6. Literaturverzeichnis	56
7. Tabellenverzeichnis	70

8. Abkürzungsverzeichnis	70
9. Abbildungsverzeichnis	70
10. Anhang	72
Fragebögen	72
Danksagung	88

Zusammenfassung

Hintergrund: Seit jüngster Zeit wird das Symptom der Gefühlsbeeinträchtigung der Unterlippe in Form einer Hypästhesie oder Anästhesie in Verbindung mit einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose (Vincent'sches Zeichen), als ein seltenes, jedoch charakteristisches Symptom, beschrieben. Diese Beeinträchtigung wird selbst in frühen Stadien der Krankheit beobachtet. Bisher ist kaum etwas über die Ursache und Rolle der Beteiligung des Nervus alveolaris inferior in Verbindung mit einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose (BRONJ) bekannt. Deshalb war es das Ziel der vorliegenden Arbeit die Patientenpopulation, die unter einer BRONJ mit Nervbeeinträchtigung leidet, genauer zu untersuchen. Zusätzlich wurden in vitro Versuche durchgeführt, um sowohl die Pathogenesetheorie von Otto zu stützen als auch die Symptomatik der Gefühlsbeeinträchtigung näher zu analysieren.

Material und Methode: Mithilfe einer retrospektiven monozentrischen Kohortenstudie konnten die Daten der Patienten erfasst werden, die in den Jahren 2003 bis 2013 in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München, aufgrund einer BRONJ vorstellig waren. Dabei wurden die Patienten, die unter einer BRONJ mit einer Gefühlsbeeinträchtigung des Nervus alveolaris inferior litten, genauer untersucht. Weiterhin wurden zellkulturelle Untersuchungen mit murinen trigeminalen Neuronen durchgeführt, die, mit verschiedenen Zoledronatkonzentrationen in Lösung und drei unterschiedlichen pH-Werten (7,0; 6,7; 7,4) versetzt wurden. Die Zellaktivitätsmessung wurde mithilfe des WST-1-assays durchgeführt.

Ergebnisse: Die Gefühlbeeinträchtigung bei einer BRONJ zeigte sich bei 19 der insgesamt 240 Patienten (7,9 %). Sie trat nur dann auf, wenn sich die BRONJ in der Molaren - und Prämolarenregion und damit in der Nähe des Mandibularkanals befand. Nach antibiotischer Behandlung und darauffolgender chirurgischer Entfernung der Nekrose, verbesserte sich die Nervfunktion in der Mehrzahl der Fälle. Zellkulturelle Untersuchungen bestätigten, dass mit zunehmender Zoledronatkonzentration in Lösung und abnehmendem pH-Wert, die Zellaktivität der murinen trigeminalen Stammzellen signifikant abnahm.

Diskussion: Die Beteiligung des Nervus alveolaris inferior kann als ein wichtiges Frühsymptom der BRONJ angesehen werden. Bei vollständiger Entfernung des nekrotischen Areals mit begleitender antibiotischer Therapie kann der Zustand der Gefühlsbeeinträchtigung deutlich verbessert bzw. behoben werden. Diese klinischen, als auch zellkulturellen Ergebnisse stützen die kürzlich in der Literatur erwähnte Theorie der BRONJ, die dento-alveolären Infektionen und den damit verbundenen pH-Änderungen eine Schlüsselrolle zuschreibt.

Schlussfolgerung: Die Beeinträchtigung des Nervus alveolaris inferior kann als ein wichtiges Symptom der BRONJ angesehen werden. In Bezug auf die Pathogenese und Behandlung der BRONJ, schlussfolgern wir, dass entzündliche Bedingungen vermieden und nekrotische Knochenareale entfernt werden sollten, gefolgt von einem plastischen Wundverschluss und anschließender antibiotischer Behandlung.

Abstract

Background: Hypaesthesia or anaesthesia of the lower lip (Vincent's symptom) has been observed as rare but characteristic clinical sign even of early stages of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). Hardly anything is known about the cause and role of inferior alveolar nerve involvement in BRONJ. Therefore, the aims of this study were to characterize and analyse a cohort of patients suffering from BRONJ with inferior alveolar nerve involvement. In addition, in vitro investigations were used to substantiate the pathogenesis hypothesis as well as the symptoms of the disease.

Material and methods: In a retrospective single centre study all patients suffering from BRONJ at the Oral and Maxillofacial Department of the University of Munich between 2003 and 2013 were assessed. Patients suffering from BRONJ and an affection of the inferior alveolar nerve were investigated into detail. In addition, cell cultural investigations with murine trigeminal neurons were performed with different concentrations of zoledronate in solution and at neutral (7.4) and acidic ph values (7.0; 6.7). Cell activity was monitored using the WST-1-assay.

Results: Inferior alveolar nerve involvement in BRONJ was found in 19 out of a total of 240 BRONJ patients (7.9 %). Symptoms only occurred when BRONJ was localized in the mandibular molar and premolar region close to the mandibular channel. After antibiotic treatment and subsequent surgical bone necrosis removal, nerve function improved in the majority of cases. Cell cultural investigations proved that with increasing concentrations of zoledronate in solution and decreasing ph-value the activity of murine trigeminal neurons significantly decreased.

Discussion: Involvement of the inferior alveolar nerve can be an important early or even presenting sign of BRONJ. If adequate surgical treatment aiming in complete removal of necrotic bone parts accompanied by antibiotic treatment is performed the condition can significantly improve or even resolve. These clinical as well as the cell cultural findings support recent theories regarding the pathogenesis of BRONJ in which dento-alveolar infections and consecutive localized ph-changes might play a key role.

Conclusion: Impairment of inferior alveolar nerve function can be an important symptom of BRONJ. With regard to pathogenesis and treatment of BRONJ we conclude that

inflammatory conditions should be avoided and necrotic bone parts should be removed followed by plastic wound closure and accompanied by antibiotic treatment.

1.Einleitung

1.1. Einsatzgebiete der Bisphosphonate

Bisphosphonate werden bei der Behandlung von Krankheiten eingesetzt, die mit einer Veränderung des physiologischen Knochenstoffwechsels einhergehen. Hierzu zählen die postmenopausale Osteoporose, der Morbus Paget und die Osteogenesis imperfecta (95,61,125,127). Darüberhinaus werden auch ossäre Manifestationen im Rahmen multipler Myelome, sowie Knochenmetastasen solider Tumore und tumorassoziierte Hyperkalzämien erfolgreich mit Bisphosphonaten behandelt (76,77).

Osteoporotische Erkrankungen stellen eines der bedeutendsten Anwendungsgebiete der Bisphosphonate dar. Anfangs wurde vor allem Etidronat (95) zur Behandlung eingesetzt, das dann aber durch Alendronat (100), Risedronat (102), Ibandronat (103) und jüngst Zoledronat (104) abgelöst wurde. Bisphosphonate erhöhen bei postmenopausalen Frauen die Knochenmasse durch eine Verlangsamung der Knochenresorption und reduzieren das Frakturrisiko im Bereich der Wirbelsäule, sowie an anderen Stellen des Skeletts (32,34).

Viele maligne Tumore, wie z.B. das Mamma- oder Prostatakarzinom metastasieren bevorzugt skelettal oder aber manifestieren sich primär im Knochenmark, wie das multiple Myelom (53,60,79,92). Dies kann zu Hyperkalzämien, Knochenschmerzen und schließlich zu Knochendestruktionen bis hin zu pathologischen Frakturen führen (76). Auch in diesen Fällen finden Bisphosphonate Verwendung, um Knochenschmerzen zu bekämpfen und das Risiko einer skelettalen Komplikation zu reduzieren (32,34). Hierfür werden im klinischen Alltag bevorzugt intravenöse, stickstoffhaltige Bisphosphonate verabreicht, wie z.B. Pamidronat, Ibandronat und Zoledronat (105-107).

Die Applikationsform der Bisphosphonate variiert je nach Krankheitsbild. Oral applizierte Bisphosphonate werden für Erkrankungen wie die Osteoporose oder Morbus Paget eingesetzt (78). Die orale Bioverfügbarkeit der Bisphosphonate ist mit 1-6 % sehr gering (128). Bei onkologischen Indikationen werden typischerweise höhere Dosen eingesetzt, welche in kürzeren Intervallen, im Vergleich zur Osteoporosebehandlung, intravenös appliziert werden. Somit werden höhere kumulative Dosen erreicht (90). Dies wird bei Therapie von multiplen Myelomen, Knochenmetastasen bei soliden Tumoren und tumorassoziierten Hyperkalzämien, eingesetzt (79). Studien belegen, dass die Lebensqualität erkrankter Personen mit Hilfe der Bisphosphonate deutlich verbessert wird (4,5,8,80).

Tabelle 1 liefert eine Übersicht über das Indikationsgebiet und das Dosierungsschema der häufig angewendeten Bisphosphonate.

Tabelle 1: Übersicht der verschiedenen Bisphosphonate und deren Einsatzgebiet, sowie Dosierungsschema (i.v.=intravenös,p.o.= peroral; Referenz: <https://www.roteliste.de>, Rote Liste® Service GmbH Frankfurt/Main; [Stand: 27.05.2011,14:52] (vgl. (140), S.6).

Wirkstoff	Handelsname	Zugelassen für	Anwendungsform
Zoledronat	Zometa® (Novartis AG)	Knochenmetastasen Multiples Myelom Maligne Hyperkalzämie	4 mg i.v. Frequenz: 1/Monat
	Aclasta® (Novartis AG)	Osteoporose	5 mg i.v. Frequenz: 1/Jahr
Pamidronat	Aredia® (Novartis AG)	Knochenmetastasen Multiples Myelom Maligne Hyperkalzämie	90mg i.v. Frequenz: 1/Monat
Ibandronat	Bondronat® (Roche Pharma)	Knochenmetastasen Maligne Hyperkalzämie	6 mg. i.v. Frequenz: 1/Monat
	Bonviva® (Roche Pharma)	Osteoporose	3 mg i.v. Frequenz: alle 3 Monate
Alendronat	Fosamax® (Merck AG)	Osteoporose	70 mg p.o. Frequenz: wöchentlich
Risedronat	Actonel® (Sanofi-aventis)	Osteoporose Morbus Paget	35 mg p.o. Frequenz: wöchentlich
Clodronat	Ostac® (Roche Pharma)	Knochenmetastasen Maligne Hyperkalzämie	520 mg p.o. Frequenz: täglich
Etidronat	Didronel® (Procter & Gamble)	Osteoporose Morbus Paget	200 mg p.o. Frequenz: täglich

1.1.1. Wirkmechanismus verschiedener Bisphosphonate

Grundsätzlich wirken Bisphosphonate über die Unterdrückung der Knochenresorption. Die Differenzierung zu reifen Osteoklasten wird durch die Induktion der Apoptose der Osteoklasten verhindert (bei Bisphosphonaten ohne Stickstoffsubstitution) (119-121). Somit werden Pathologien, die auf einem Ungleichgewicht von Osteoklasten - vermittelter Knochenresorption und Osteoblasten - vermittelter Knochenformation beruhen, mit Bisphosphonaten therapiert (119-121).

Bisphosphonate ohne Stickstoffsubstitution erzeugen intrazellulär im Osteoklasten zytotoxische ATP-Analoga. Dadurch wird die Isopentenyl-Pyrophosphat-Synthese verändert und somit wird der Zellmetabolismus gestört (8). Dies führt zum Zelltod von Osteoklasten. Die stickstoffhaltigen Bisphosphonate hemmen das Schlüsselenzym des Mevalonsäurestoffwechsels (Farnesylbisphosphonatsynthetase). Dadurch wird die Isoprenylierung GTP-bindender Moleküle verhindert, die für die Funktion des Zytoskeletts notwendig sind (8) und in der Folge tritt eine Osteoklastenparalyse ein.

Die Bisphosphonate reichern sich, aufgrund der Pyrophosphatstruktur an das Hydroxylapatit, im Knochen an, besonders an Stellen hoher Osteoklastenaktivität. Dieses verbleibt aufgrund der Affinität des Knochens Stunden im Knochen und kann, bei wiederholter Gabe, durch die Anhäufung der Bisphosphonate im Knochen über zehn Jahre betragen (141).

Durch die, durch das Medikament herbeigeführte Schmerzreduktion und Reduktion der Rate an pathologischen Frakturen sowohl bei onkologischen als auch bei nicht-onkologischen Indikationen, können sich auch pharmakoökonomisch günstige Effekte ergeben (4,5,80,81).

1.1.2. Nebenwirkungen der Bisphosphonate

Obwohl Bisphosphonate einen breiten Einsatz in der Behandlung von Krankheiten, die mit einer Veränderung des Knochenstoffwechsels einhergehen, finden, so sind auch Nebenwirkungen bekannt, die nicht in den Hintergrund treten sollten. Oral verabreichte Bisphosphonate zeigen Nebenwirkungen, die vorwiegend den Gastrointestinaltrakt betreffen, wie z.B. die Ösophagitis und in selteneren Fällen die Diarrhoe, Übelkeit, Völlegefühl und Magenschmerzen (8,80,81). Knochenschmerzen, Fieber und renale Unverträglichkeiten zählen zu den Komplikationen, die im Zusammenhang mit der intravenösen Bisphosphonattherapie am häufigsten Erwähnung finden (8). Selten wurden auch ophthalmologische Komplikationen im Sinne einer Uveitis, Skleritis, Konjunktivitis oder orbitaler Entzündung beschrieben (129).

Die bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose des Kiefers (Synonyme: Osteonecrosis of the Jaw ONJ, BRONJ, BON, BONJ, MRONJ) stellt eine weitere Nebenwirkung der Bisphosphonat-Medikation dar. Wissenschaftliche Untersuchungen aus dem Jahre 2003 (7,12,39) bestätigten erstmals das Auftreten der unerwünschten Nebenwirkung in Verbindung mit der Behandlung onkologischer Erkrankungen, sowie bei Osteoporosetherapie (62).

1.1.3. Klinische Symptome und Risikofaktoren der BRONJ

Die Diagnosestellung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose erfolgt nach den Kriterien der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons von 2007,2009 und 2014 (74,75,130):

- Es liegt freiliegender, nekrotischer Knochen in Ober- und/oder Unterkiefer vor, der keine Abheilung über einen Zeitraum von acht oder mehr Wochen aufweist.
- Der Patient steht oder stand unter systemischer Medikation mit antiresorptiven und/oder antiangiogenetischen Mitteln .
- Der Patient hat keine lokale Bestrahlung im Bereich der Kiefer erhalten.

Sie tritt meist nach einem zahnärztlichen - chirurgischen Eingriff auf, kann sich jedoch auch spontan manifestieren (16). Die Risikofaktoren, die zu der Entstehung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose führen, sind vielfältig und können in lokale und systemische Faktoren, sowie die Art der Bisphosphonatapplikation unterteilt werden. Daraus entsteht ein individuelles Risikoprofil des Patienten (84).

Hinsichtlich der lokalen Faktoren sei auf eine schlechte Mundhygiene und parodontale Probleme verwiesen, die meist eine zahnärztliche bzw. dentoalveolär invasive Intervention nach sich zieht (15,86-91). Ereignisse wie beispielsweise Zahnextraktionen, endodontische Behandlungen, parodontalchirurgische Eingriffe, Prothesendruckstellen, sowie Implantationen, werden dabei als Auslöser diskutiert (15,63,84,86-91). Potenzielle systemische Risikofaktoren, die zur Entstehung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose beitragen könnten, sind in der Grunderkrankung der Betroffenen zu suchen. Dazu zählen vor allem Prostata- und Mammakarzinompatienten, sowie Patienten mit multiplem Myelom (31,87,92). Weiterhin könnten Kofaktoren wie eine Bestrahlung, Chemotherapie oder eine Behandlung mit Kortikosteroiden von Bedeutung sein (28,30,84,94). Auch Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus und Osteoporose stehen zur Diskussion, einen Einfluss auf das Krankheitsbild zu haben (28,84,96-99). Weiterhin zählt die Art des Bisphosphonates, sowie die Dauer der intravenösen Applikation stickstoffhaltiger Bisphosphonate zu den bedeutenden Risikofaktoren (15,84,92,101). Das heißt, dass insbesondere die Dauer- bzw. Langzeittherapie mit Bisphosphonaten ein Risikokriterium darstellt (13,15,84). Insbesondere hochpotente, intravenös verabreichte Bisphosphonate, wie Zoledronat, Pamidronat oder deren Kombinationen, werden hierbei mit der Entstehung der BRONJ, in Verbindung gebracht (16,84,86,94,97).

Klinisch manifestiert sich die BRONJ meist in Form von nekrotischen und freiliegenden Knochenbezirken im Ober- und Unterkiefer, die selten ohne Therapie ausheilen (10,16,84,90,96,97). Das Beschwerdebild ist uneinheitlich. In der Literatur wird das klinische Bild der Erkrankung wie folgt beschrieben: Massive Weichgewebdefekte, nicht ausheilende Alveolen nach Zahnextraktion und Knochennekrosen großer Kieferareale (8,17,29,31,84,86,88,92). Es werden auch weitere Symptome, wie Foeter ex ore, Weichgewebsschwellungen, Pusaustritt und Lockerung von Zähnen, Abszess- und Fistelbildungen, sowie massive Schmerzen beschrieben (7,13,16,31,86,87,92,96,97). Im fortgeschrittenen Stadium können Kieferfrakturen und Mund-Antrum-Verbindungen auftreten (13,16,31,116). Sensibilitätsstörungen, die meist das Innervationsgebiet des Nervus alveolaris inferior betreffen (84), zeigen sich sowohl in frühen, als auch in weit fortgeschrittenen Stadien einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose. Daraus resultiert eine für den Patienten merkbare Sensibilitätsstörung, die sich in Form einer Hypästhesie oder Anästhesie äußert (16,17,73,96,97).



Abb. 1: Bisphosphonat-assoziierte Knochennekrose im Oberkiefer; nekrotisches Knochenareal regio 13-15; 79 Jahre alter Patient, männlich, Grunderkrankung: metastasierendes Prostatakarzinom; präoperativer Zustand (vgl. (84)).

1.1.4. Einteilung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose

Bei Diagnosestellung einer BRONJ, kann, laut Ruggiero et al. (45) aus dem Jahre 2009, eine klinische Charakterisierung des vorliegenden Befundes vorgenommen werden. Diese Einteilung richtet sich nach der Ausprägung des Krankheitsbildes (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Schweregradeinteilung der BRONJ nach Empfehlung der AAOMS aus dem Jahre 2009 (45).

Stadium 0	Unspezifische klinische Symptome, keine Knochenexposition
Stadium 1	Freiliegender Knochen ohne Entzündungszeichen
Stadium 2	Freiliegender Knochen mit Entzündungszeichen
Stadium 3	Knochenexposition mit Komplikationen: - pathologischer Fraktur - extraoraler Fistel - Beteiligung der Nasennebenhöhle

1.1.5. Die Therapie der BRONJ

Bisher gilt kein allgemeingültiger Standard zur Therapie der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose, jedoch existiert eine Therapieempfehlung der American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons aus dem Jahre 2014 (130). Diese befürwortet eine konservative Behandlung in den Stadien 0 und 1,2 sowie ein operatives Vorgehen in den Stadien 2 und 3. Ungeachtet dessen, welches Krankheitsstadium vorliegt, ist es laut Empfehlung sinnvoll, mobile Segmente der Knochensequester zu entfernen, ohne dabei unbeschädeten Knochen zu exponieren (130). Tabelle 3 liefert einen Überblick des empfohlenen Therapieschemas:

Tabelle 3: Stadienabhängiges Therapieschema der AAOMS aus dem Jahre 2014 (130).

Empfohlenes Stadienabhängiges Therapieschema der AAOMS	
Stadium 0	Systemische Medikation mit dem Gebrauch von Schmerzmitteln und Antibiotika
Stadium 1	Antibakterielle Mundspülungen, klinische Nachsorge vierteljährlich, Patienteninstruktion, Überprüfung der Indikation zur Fortführung der Bisphosphonattherapie
Stadium 2	Antibakterielle Mundspülungen, Symptomatische Antibiotikatherapie, Schmerzbekämpfung, Debridement zur Bekämpfung von Weichgewebsirritationen und -infektionen
Stadium 3	Antibakterielle Mundspülungen, Symptomatische Antibiotikatherapie, Schmerzbekämpfung, chirurgisches Debridement/Resektion mit dem Ziel der langanhaltenden Linderung der Schmerzen und der Infektion

Die konservative Therapie kann im Stadium 0,1 und 2 durchgeführt werden. Sie zeichnet sich durch die Spülung des freiliegenden Knochens mit desinfizierenden Spüllösungen, dem Debridement und der Glättung scharfer Knochenkanten in Kombination mit einer antibiotischen Therapie, aus. Jedoch kann auch in Abgrenzung zu angloamerikanischen Empfehlungen, eine wenig invasive Operation bei umschriebenen Befunden, wie in Stadium 1, zielführend sein (133). Bei den operativen Maßnahmen, meist in Stadium 2 und 3 durchgeführt, selten in Stadium 1, wird das betroffene Knochenareal entfernt, etwaige Sequester entnommen, scharfe Knochenkanten geglättet und anschließend plastisch gedeckt. Schließlich müssen die Patienten zur Infektionstherapie zusätzlich Antibiotika einnehmen (15,47,84,92,101).

Als adjuvante Therapie wird dem Low-level-Laser (ER:YAG, Nd:YAG) ein positiver Effekt zugeschrieben, der mit 4-6 Joule/cm² (670nm, 200mW) zur Unterstützung der Wundheilung und Förderung der Angiogenese eingesetzt wird (46,72,84).

Weiterhin kann intraoperativ, laut Pautke et al. (84,85,89), durch den Einsatz der fluoreszenz-gesteuerten Osteonekroseabtragung, vitaler von nekrotischem Knochen unterschieden werden. Dafür muss der Patient das Antibiotikum Doxycyclin einnehmen (10 Tage präoperativ). Dieses lagert sich im Knochen an und kennzeichnet sich durch seine fluoreszierenden Eigenschaften. Diese werden mithilfe eines UV Lichtes intraoperativ dargestellt und ermöglichen eine Kennzeichnung der Nekrosegrenzen (84,85,89).

Die konservative Therapie stellt sich lediglich in etwa 20 % der Fälle als erfolgreich dar, wohingegen bei chirurgischer Intervention eine Heilung bei etwa 90 % der Patienten zu erzielen ist (6).

In die Entscheidungsfindung, ob ein Absetzen der Bisphosphonattherapie sinnig ist, spielt auch die ursprüngliche Indikation und die damit verbundene Lebenserwartung eine Rolle. Aus präklinischen Daten und der pathophysiologischen Überlegung leitet sich die Vorgehensweise ab, die Therapie während der Sanierung zu unterbrechen (20).

Die Vorhersage für das Gelingen der Therapie hängt von der Ausdehnung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose und der Radikalität der gewählten Therapie ab. Der Verlauf der Krankheit ist sehr langwierig und es können Rezidive auftreten. Ein Rezidiv im Sinne eines erneut freiliegenden Kieferknochens wurde bei 11 % bzw. 29 % der operierten Patienten mit BRONJ festgestellt (68,131,132). Der Patient kann eine Beeinträchtigung, durch wiederholt erforderliche chirurgische Eingriffe und den damit verbundenen Schmerzen, Beschwerden des Weichgewebes mit Entzündungen und Schwellungen, erfahren. Auch wird von einem Sensibilitätsverlust der Unterlippe berichtet. Schließlich ist die prothetische Versorgung oftmals erschwert oder über einen längeren Zeitraum oftmals unmöglich (84).

Dadurch wird offensichtlich, dass diese Nebenwirkungen gerade für onkologische Patienten, die an einer bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose vor allem in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit begrenzter Lebenserwartung leiden, eine massive Beeinträchtigung der verbleibenden Lebensqualität bedeuten.

1.1.6. Prophylaxe, Prävention und Früherkennung

Dentoalveoläre Eingriffe und Traumata sind oftmals Auslöser einer BRONJ. Deshalb sollte vor jeder geplanten Bisphosphonattherapie, eine interdisziplinäre Absprache und eine

anschließende zahnärztliche Untersuchung durch einen erfahrenen Kollegen erfolgen (14,31,45,59,75,142). Somit gelingt eine Detektion potenzieller Entzündungsherde, die im darauffolgenden eliminiert werden können und damit in der Zukunft zahnärztlich-chirurgische Eingriffe überflüssig machen. Dazu gehören die Entfernung nicht erhaltungswürdiger Zähne oder Implantate, die Sanierung von potentiellen Keimeintrittspforten, Motivation und Instruktion zur überdurchschnittlichen Mundhygiene (51,69). Schließlich sind während der Bisphosphonattherapie regelmäßige Recalltermine sinnig, um den Patienten über den Erhalt der Mundgesundheit aufzuklären und ihn für das Problem der BRONJ zu sensibilisieren (36). Krimmel et al. (36) zeigten in einer Studie die Wichtigkeit prophylaktischer Maßnahmen auf. Dabei konnte eine eingehende Mundhöhlenrehabilitation vor Therapiebeginn mit Bisphosphonaten, die Ereignisrate für die BRONJ signifikant senken.

Sollten während einer Bisphosphonattherapie die Durchführung zahnärztlicher oder oralchirurgischer Eingriffe geplant sein, so ist es wichtig atraumatisch zu operieren und anschließend die Wunde primär plastisch zu decken. Es folgt eine umfassende perioperative antibiotische Therapie (38). Ob eine präventive Unterbrechung der Bisphosphonattherapie bei oralchirurgischen Eingriffen sinnvoll ist, bleibt bisher unklar, jedoch empfiehlt die AAOMS eine Therapiepause ab drei Monate vor, bis drei Monate nach dem Eingriff (75).

Die regelmäßige Reevaluation der Therapieindikation, die Präparatewahl, die Applikationsform und die Gesamtdauer der Therapie durch den Onkologen und den Hausarzt stellen einen wichtigen Punkt im Hinblick auf die Prävention der BRONJ dar (133).

Um die Früherkennung des Krankheitsbildes zu realisieren, sollte neben einer gezielten Anamnese die Inspektion der Mundhöhle erfolgen (126). Mögliche bildgebende Diagnoseverfahren liefern Röntgenaufnahmen (OPT), das digitale Volumentomogramm (DVT), das dreidimensionale Bilder der Nekrose liefert, sowie die Computertomographie (CT) (134). Konventionelle Röntgenaufnahmen stellen in der Primärdiagnose eine Schlüsselrolle dar, da die Ausbreitung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose bei klinisch nicht sichtbaren Knochen dargestellt werden kann (134,135). Zur genaueren dreidimensionalen Darstellung dient die Computertomographie, die jedoch auch hier keine klare Abgrenzung von vitalem zu avitalem Knochen aufzeigt (136).

Die Magnetresonanztomographie (MRT), die Knochenszintigraphie und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) stellen weitere Verfahren zur Diagnostik der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen dar (40,137). Mithilfe der MRT können Ödeme des umliegenden Gewebes dargestellt werden, was ein Hinweis für eine Knochenischämie oder – nekrose darstellen kann. Diese Methode weist jedoch eine hohe Rate an falsch-positiven

Ergebnissen auf (136). Die Szintigraphie und das PET kennzeichnen sich durch eine schlechte Detailauflösung und geringe Spezifität (40,137).

1.1.7. Die Pathogenesemodelle der BRONJ

Bisher existieren viele verschiedene Pathogenesemodelle, die eine Erklärung zur Entstehung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose liefern sollen. Jedoch fehlen dafür noch hinreichende Beweise und somit ist die Frage zur Entstehung der BRONJ Gegenstand aktueller Forschung (79). Das Folgende liefert einen kurzen Umriss der existierenden Pathogenesemodelle.

1. BRONJ als Folge gestörter Vaskularisation

Untersuchungen bestätigen, dass Bisphosphonate, die in höheren Dosen eingesetzt werden, einen antiangiogenetischen Effekt auslösen können. Daraus resultierend, könnte das die Ursache für die Entstehung der BRONJ sein (8,16,92,79,101).

2. BRONJ als Folge des unterdrückten „bone remodellings“

Bisphosphonate hemmen die Knochenumsatzrate, das sogenannte „bone remodelling“. Dies kann als Ursache für das Auftreten der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose gesehen werden. Weshalb jedoch nur der Kiefer davon betroffen ist, bleibt unklar. Eine mögliche Erklärung würde die zehn- bis zwanzigfach höhere Umbaurate des Kieferknochens im Vergleich zu anderen Knochen des menschlichen Skeletts erklären (18,21). Als Folge des unterdrückten Umbaus könnte, die Entstehung der BRONJ begünstigt werden.

Damit könnte auch der Einfluss unterschiedlicher Wirkpotenzen der Bisphosphonate, sowie der Häufigkeitsverteilung und Schweregradverteilung der BRONJ erklärt werden (19).

3. BRONJ als Folge toxischer Effekte auf die Mukosa

Die Akkumulation der Bisphosphonate im Knochen könnte so hohe Konzentrationen im Kieferknochen erreichen, dass die darüber liegende Mukosa direkt geschädigt wird (32). Auch im Falle einer Verletzung, der den Kiefer bedeckenden, z.T. sehr dünnen Mukosa, durch Nahrungsaufnahme, iatrogen während chirurgischen Eingriffen oder Prothesendruckstellen, könnte die Heilungsfähigkeit der Schleimhaut dadurch beeinträchtigt werden (87).

4. BRONJ als Folge von Entzündungen und pH-Änderungen

In einer Veröffentlichung von Otto et al. (22,83) wurde die These aufgestellt, dass durch dentoalveoläre Infektionen oder zahnärztliche Eingriffe der pH-Wert des betroffenen Areals abfällt und dadurch, die in dem Knochen eingelagerten Bisphosphonate, herausgelöst werden könnten. Die damit in Lösung befindlichen Bisphosphonate erreichen höhere Konzentrationen, als die an das Hydroxylapatit gebundenen Bisphosphonate. Weiterhin werden die Bisphosphonate, durch das bei der Entzündung vorliegende saure Milieu, aktiviert. Somit könnte die Aktivierung und Akkumulation der Bisphosphonate zu einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose führen.

1.2. Definition des Vincentsymptoms

Das Vincentsymptom wurde erstmals im Jahre 1896 im Rahmen einer Osteomyelitis im Unterkiefer von B. Vincent beschrieben (1,3), das sich durch eine Sensibilitätsstörung im Ausbreitungsgebiet des Dermatons V3 des Nervus trigeminus darstellt. Dabei werden die Missempfindungen des Versorgungsgebietes des Nervus alveolaris inferior in Form einer Hypästhesie bzw. Anästhesie beschrieben.

Eine Hypästhesie beschreibt ein vermindertes Berührungsempfinden der Haut, dass von den Betroffenen oftmals als Taubheit empfunden wird- wohingegen die Anästhesie als ein kompletter Ausfall der Berührungsempfindung definiert ist (108).

Schließlich findet das Vincentsymptom seit jüngster Zeit auch in Verbindung mit dem Krankheitsbild der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose Erwähnung. Neben den typischen klinischen Zeichen dieses Krankheitsbildes, wird vor allem das Symptom der Gefühlsbeeinträchtigung in der Unterlippe als ein seltenes, aber charakteristisches Zeichen unter Betroffenen berichtet (17). Dabei ist noch unklar, wie es zu der Entstehung des sog. „Vincentsymptoms“ (Synonym: Vincent'sches Zeichen) kommt und inwieweit das Krankheitsbild der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose im Zusammenhang mit diesem Symptom steht.

1.3. Fragestellung und Zielsetzung

Das Krankheitsbild der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose steht seit der Erstbeschreibung von Marx aus dem Jahre 2003 (7), weltweit im Mittelpunkt klinischer und wissenschaftlicher Untersuchungen.

Klinisch wird von den Betroffenen von einer dabei selten auftretenden, jedoch charakteristischen Sensibilitätsstörung im Versorgungsgebiet des Nervus alveolaris inferior berichtet. Es ist jedoch weder klar, welcher Ätiopathogenese dieses Symptom unterliegt, noch welchen Stellenwert das Vincentsymptom in der Früherkennung des Krankheitsbildes der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose einnimmt.

Deshalb waren die Ziele der vorliegenden Arbeit:

1. Das Krankheitsbild der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose mithilfe einer klinisch retrospektiven Studie zu untersuchen und insbesondere dabei die möglichen Risikofaktoren zu beleuchten, die die Entstehung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose und dem damit verbundenen Vincentsymptom beeinflussen könnten.
2. Die Patienten, die unter einem Vincentsymptom leiden, zu untersuchen, um ein besseres Verständnis darüber zu erlangen, inwieweit dieses Symptom zur Früherkennung genutzt werden kann. Speziell wird dabei auf patientenspezifische Faktoren eingegangen, die sich in besonderer Häufigkeit bei Patienten mit Vincentsymptom in Relation zum Rest des Patientenkollektivs, wiederfinden.
3. Die von Otto et al. (22,83) genannte Theorie zur Entstehung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose und des dabei auftretenden Vincent'schen Zeichens (17) durch experimentelle Untersuchungen, zu überprüfen. Dabei wurden mithilfe von trigeminalen Mäuseneuronen in vitro Versuche, die, mit dem in der onkologischen Therapie am häufigsten verwendeten Bisphosphonat Zoledronat, inkubiert wurden, vorgenommen.

2. Material und Methoden

2.1. Material und Methoden der klinisch retrospektiven Datenanalyse

2.1.1. Art der Studie

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie.

2.1.2. Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Mithilfe der Patientenuntersuchung, Fragebogenauswertung und Aktenauswertung wurden Ergebnisse im Zeitraum von Januar 2003 bis Februar 2013 gesammelt, die die Daten der vorliegenden Untersuchung bilden. Die gesammelten Daten der Jahre 2003 bis 2009 wurden

in der Publikation von Otto und Schreyer (84), sowie der Dissertation von Christian Schreyer aus dem Jahre 2012 (140) erstmalig analysiert und präsentiert und bilden somit einen Anteil (n=128) der Gesamtpopulation (n=240). Aus der Gesamtheit betroffener Patienten der LMU München wurden 240 Patienten registriert.

Einschlusskriterien dieser Studie waren:

- Das Vorliegen einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose nach der Definition der AAOMS aus dem Jahre 2009 und 2014 (siehe Kapitel 1.1.3.)
- Patienten, welche zur Therapie einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose innerhalb des oben genannten Zeitraums, in ambulanter oder stationärer Behandlung im Hause vorstellig waren.

Die Stadieneinteilung erfolgte entsprechend der Stellungnahme der AAOMS von 2009 (45), welche in Tabelle 2 zu sehen sind. Die Einteilung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose erfolgte mit Hilfe von Daten aus den Patientenakten, Auswertung radiologischer Aufnahmen sowie Fotodokumentationen (Vgl. (140), S.19-20)

2.1.3. Retrospektiv erfasstes Datenmaterial

Folgende Parameter wurden mithilfe der unter 2.1.4. genannten Hilfsmittel bei der Gesamtpopulation n=240 Patienten erhoben:

Tabelle 4: Erfasste Parameter der Patientendaten (Gesamtanalyse n=240, detailliertere Analyse n=144, sowie der Patientensubpopulation mit Vincentsymptom n=19).

Grunddaten	Risikofaktoren	Klinische Präsentation
------------	----------------	------------------------

Gesamtanalyse:

Patientenpopulation n=240

- Alter
- Geschlecht
- Grunderkrankung
- Lokalisation der Nekrose
- Bisphosphonat-Medikation

Detaillierte Analyse:

Patientenpopulation n=144

- Alter
- Geschlecht
- Grunderkrankung
- Bisphosphonat-Medikation
- Einnahmedauer bis zu Auftreten einer BRONJ
- Radiotherapie (Kopf/Hals; Körper)
- Chemotherapie
- Metastasen (Knochen; Sonstige)
- Stadieneinteilung

Patienten mit Vincentsymptom:**Patientensubpopulation n=19**

- Alter
- Geschlecht
- Grunderkrankung
- Bisphosphonat-Medikation
- Lokalisation der Nekrose
- Einnahmedauer bis zum Auftreten einer BRONJ
- Radiotherapie (Kopf/Hals; Körper)
- Chemotherapie
- Metastasen (Knochen; Sonstige)
- Stadieneinteilung
- Ort der Sensibilitätsstörung
- Art der Sensibilitätsstörung präoperativ
- Art der Sensibilitätsstörung postoperativ

Erfasste Parameter (vgl. (140), S. 21-22)

Vollständig erfasst werden konnten die Grunddaten von 240 Patienten, die in dem Zeitraum 2003-2013 in der Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie aufgrund einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose behandelt wurden. Bei den erfassten Grunddaten handelte es sich um das Geschlecht des Patienten, die Art seiner Grunderkrankung, die zur Medikation der Bisphosphonate führte, sowie die Lokalisation der Nekrose. Um den zeitlichen Verlauf festhalten zu können, wurde auch das Datum der Erstdiagnose der Grunderkrankung erfasst.

Weiterhin wurde auch die Art des zugeführten Bisphosphonates festgehalten (Zoledronat, Pamidronat, Ibandronat und weitere Kombinationen aus diesen Präparaten). Erfasst wurde hierbei die Dauer der Bisphosphonatbehandlung, sowie die Applikationsart des Bisphosphonates (oral/ intravenös).

Die Lokalisation der Kiefernekrose wurde im Ober- sowie Unterkiefer, sowie rechter und linker Kieferhälfte unterschieden. Die Dokumentation der angegebenen Areale erfolgte mithilfe des standardisierten Zahnschemas der Fédération Dentaire Internationale (FDI, 1970).

Potentielle Risikofaktoren, die in der Literatur diskutiert werden, waren neben dem errechneten Alter bei Erstdiagnose der BRONJ und der Grunderkrankung, das

Vorhandensein von Metastasen (in Knochen oder anderen Geweben), eine stattgehabte Bestrahlung oder eine Chemotherapie. Auch das Vorhandensein von Osteoporose als Grunderkrankung wurde erfasst.

Schließlich wurden die klinischen Parameter des Krankheitsbildes beleuchtet: Dabei handelte es sich um die Stadieneinteilung, die nach der Stellungnahme der AAOMS von 2009 (45) vorgenommen wurde (siehe Tabelle 2).

Mithilfe des unter Kapitel 2.1.4. genannten Tests, konnte die Art, sowie Lokalisation der Gefühlsstörung ausfindig gemacht werden. Es folgte die Charakterisierung der Sensibilitätsbeeinträchtigung in folgenden Stufen:

- Anästhesie
- Hypästhesie mit aufgehobener Spitz-Stumpf Diskriminierung
- Hypästhesie mit eingeschränkter Spitz-Stumpf Diskriminierung
- Hypästhesie mit erhaltener Spitz-Stumpf Diskriminierung

Postoperativ erfolgte die Bewertung ebenfalls mit der unter 2.1.4. genannten Untersuchungsmethodik. Die postoperative Charakterisierung der Gefühlsbeeinträchtigung fand mit der unten genannten Klassifizierung statt, die Zuordnung orientierte sich jedoch an dem präoperativen Befund:

- Komplette Restitution
- Verbesserte Sensibilität
- Anhaltende Sensibilitätsbeeinträchtigung
- Aggravierte Sensibilitätsstörung

2.1.4. Versuchsaufbau der retrospektiven Studie

Klinische Untersuchung

Durch die Analyse röntgenologischer Befunde und fortlaufender klinischer Untersuchungen war eine Klassifizierung der BRONJ möglich. Weiterhin wurden Fragebögen an die Patienten selbst, den behandelnden Hausarzt, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, Onkologen und Zahnarzt verschickt (Fragebogen siehe Anhang S.72). Fehlende Informationen wurden durch persönliche Gespräche mit dem Patienten, sowie den behandelnden Ärzten komplementiert. Die Datenerhebung erfolgte anonymisiert. Im Ergebnis dessen konnten 240 Patienten erfasst werden. Alle Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm „Excel 2010“ von

Microsoft erfasst. Eine Genehmigung durch die Ethikkommission unter Berücksichtigung der Deklaration von Helsinki lag vor (vgl. (140), S.20-22). Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität mit einem positivem Votum genehmigt (405/09). Die Teilnehmer der Studie wurden schriftlich, sowie mündlich über die Untersuchung aufgeklärt. Die Einwilligung erfolgte in mündlicher, sowie in schriftlicher Form.

Neurologische Untersuchung

Der besondere Fokus fiel dabei auf die Untersuchung des Vorhandenseins von Sensibilitätsstörungen im Bereich des Unterkiefers. Hierfür konnte unter anderem durch das Aktenstudium und die begleitenden klinischen Untersuchungen prä- und postoperativ die Art der Sensibilitätsstörung festgestellt werden. Untersuchungsmethodiken die dabei Anwendung fanden waren die Spitz-Stumpf Diskriminierung. Zur Prüfung „spitz“ wurde eine zahnärztliche Sonde eingesetzt. Der Reiz „stumpf“ wurde durch Berührung der Haut mit der Rückseite einer zahnärztlichen Sonde hervorgerufen.

Therapeutische Methode

Patienten, die unter einer BRONJ litten, wurden chirurgisch mithilfe eines standardisierten Behandlungsprotokolls unter Verwendung der fluoreszenz-gesteuerten Nekroseabtragung, behandelt (89).

Alle Patienten erhielten 10 Tage präoperativ das Antibiotikum Doxycyclin (100mg, 1-0-1). Postoperativ wurde die Therapie durch das Antibiotikum Amoxicillin/Clavulansäure (875/125 mg, 1-0-1) ersetzt, das für 1 Woche lang, zweimal täglich eingenommen werden sollte. Das chirurgische Ziel der Operation war eine komplette, spannungsfreie primäre Wundheilung. Die Therapie galt als erfolgreich, nachdem 6 Wochen postoperativ, die Integrität der Schleimhaut wiedererlangt wurde.

2.1.5. Statistische Datenanalyse

Die vorliegende Studie erfasst die Ergebnisse einer monozentrischen Analyse der Patienten, die aufgrund einer BRONJ im Jahre 2003-2013 in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München vorstellig waren. Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programmsystem SPSS, Version 20.0 für Windows.

Zuerst wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt. Für die kategorialen Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeitsverteilungen aus dem Patientenkollektiv errechnet. Für die

metrischen Variablen wurden Minimum, Maximum, Mittelwert und Median berechnet. Die Ergebnisse wurden in grafischer Form dargestellt.

Ferner erfolgte eine Untersuchung möglicher signifikanter Unterschiede zwischen den BRONJ Patienten mit und ohne Vincentsymptom. Sowohl metrische als auch kategoriale Variablen wurden untersucht. Zur statistischen Analyse kamen je nach Skalenniveau der t-Test, Chi-Quadrat Test, der Fisher Test als auch der Mann-Whitney-U-Test zum Einsatz. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha=0,05$ (2seitig) gewählt.

2.2. Material und Methoden für die Gewinnung der trigeminalen Zellen

2.2.1. Methoden für die Gewinnung der Zellkultur

Versuchstiere

Für die Gewinnung der trigeminalen Neurone wurden zwölf, vier bis sechs Wochen alte C57/Bl6 Mäuse verwendet. Da die Euthanasie von Mäusen zur anschließenden Gewebeentnahme für die Herstellung von Zellkulturen, weder anzeige- noch genehmigungspflichtige Tierversuche darstellen, bedarf es keiner Genehmigung gemäß § 8 des Deutschen Tierschutzgesetzes an die Regierung von Oberbayern. Es wurden die Anzahl der Mäuse an diese Instanz, durch die Tierschutzbeauftragte, weitergeleitet.

Präparation und Kultivierung trigeminaler Neurone

Die Gewinnung trigeminaler Neurone erfolgte freundlicherweise durch die neurologische Klinik und Poliklinik des Klinikums Großhadern, München. Dafür wurden vier bis sechs Wochen alte Mäuse in einer verschlossenen Box, mithilfe eines mit 2 ml Halothan getränkten Zellstoffs, euthanasiert. Die Tötung erfolgte durch zervikale Dislokation. Für die Schädelpräparation erfolgte die Dekapitation des Tieres und anschließende Skalpierung, sowie Häutung von okzipital nach nasal mit einem Skalpell. Nach sagittaler Spaltung des Schädels und der Entnahme perikranieller Muskulatur, erfolgte das Heraustrennen des Unterkiefers. Dieser wurde steril in einem Becherglas in simulate intestinal fluid Medium (SIF) (pH=7,4) gelagert. Um den Nervus trigeminus, okzipital des Tentorium cerebelli, abzutrennen fand die Entnahme des Ganglion trigeminale statt. Nach Entnahme der Gehirnhälften wurden die Schädelhälften auf Knetmasse fixiert und mit SIF bedeckt. Es erfolgte die Mobilisierung des Ganglion trigeminale und die Entfernung der Meningen. Die Äste V1-V3 des Nervus trigeminus wurden schließlich nahe am Knochen abgetrennt und in eine Petrischale, gefüllt mit SIF, überführt. Das Herauspräparieren des Ganglions ermöglichte, dass gallertartige und gelbliche Anteile des Ganglions zu sehen waren und es

anschließend zu 5-6 Stücken zerteilt werden konnte. Das SIF Medium der Ganglien wurde abgesaugt und DMEM mit 2 ml Penicillin/Collagenase (P/C) zugegeben, um einen enzymatischen Verdau herbeizuführen. Um die trigeminalen Zellen zu erhalten, wurden diese für 55 Minuten bei 37°C, 5 % CO₂, und 95 % Luftfeuchtigkeit inkubiert. Der Verdau wurde abgestoppt indem die Zellen in 4 ml DMEM Vollmedium mit Gentamycin überführt wurden. Nachdem sich die Zellen abgesetzt hatten, wurde der Überstand abgenommen und die Zellen in DMEM Vollmedium aufgenommen. Dieser Vorgang wurde wiederholt und die Zellen in 3 ml TNB Medium resuspendiert.

Nun wurde die Zellsuspension bei 3000 rpm für 1 Minute zentrifugiert und das entstandene Pellett in 100 µl TNB Puffer aufgenommen und resuspendiert. Die Zellen wurden anschließend in 24-Well-Platten, welche zuvor mit 400 µl Poly-L-Lysin beschichtet wurden, ausgesäht und 2 ml TNB Medium zugegeben. Anschließend wurden die Zellen vorsichtig durchmischt und nach 60 Sekunden der entstandene Überstand abgenommen. Es wurden erneut 2 ml TNB Medium zugegeben und die gewonnen Zellen bei 37°C, 5 % CO₂, 95 % Luftfeuchtigkeit, für 2 Tage inkubiert. Innerhalb der nächsten 8 Tage wurden drei weitere Medienwechsel vorgenommen, um schließlich mit der Zugabe der pH-Medien und der Bisphosphonate, in verschiedenen Konzentrationen, zu beginnen.

2.2.2. Berechnung der angewendeten Bisphosphonatkonzentration

Der Gesamtbetrag der Bisphosphonate, der im Knochen eingelagert wird, ist abhängig vom Bisphosphonattyp, Verabreichungsweg und der Einnahmedauer (83). Bis zu 50 % der intravenös verabreichten Bisphosphonate lagern sich im Knochen ein und binden kovalent an das Hydroxylapatit des Knochens (83). Dabei besitzen Bisphosphonate eine Halbwertszeit von vielen Jahren. Daraus resultiert eine nahezu lineare ungesättigte Bisphosphonatakkumulation im Knochen, sodass, laut Otto et al. (83), bei einer lokalen Gewebsansäuerung, wie im Falle einer Entzündung, diese eingelagerten Bisphosphonate in Lösung gehen und freigesetzt werden könnten. Unsere angewendeten Bisphosphonatkonzentrationen orientierten sich an der von Otto et al. (83) durchgeführten Untersuchung. Die theoretisch zu erwartenden Bisphosphonatkonzentrationen wurden anhand der unterschiedlichen Einnahmedauern berechnet.

Tabelle 5: Theoretisch zu erwartende Bisphosphonatkonzentrationen im Knochen nach unterschiedlichen Einnahmedauern (6 Monate, 3 Jahre, 10 Jahre) (vgl.(83)).

Einnahmedauer [Monate]	[µmol/L]
6	6,25

36	25
120	100

2.2.3. Inkubation der Neuronen mit unterschiedlichen Bisphosphonat und pH-Wert Bedingungen

Während die pH-Medien (DMEM-MEM pH= 6,7; pH=7,0; pH= 7,4) für 5 Minuten im Wasserbad, bei 37°C erwärmt wurden, erfolgte das Absaugen des Mediums aus drei 24-Well-Platten. Je 24-Well-Platte wurden eines der pH-Medien verwendet und pro Well 1,5 ml des jeweiligen Mediums auf die Zellen gegeben. Als Kontrolle wurden jeweils 2 Wells pro Platten nur mit dem jeweiligen pH-Medium befüllt. Im Anschluss wurden die drei Platten mit den Bisphosphonat-Stocklösungen für 72 h, bei 37°C, 95 % Luftfeuchtigkeit und 5 % Kohlendioxid inkubiert. Es wurden die drei Konzentrationen (6,25 µM; 25 µM; 100 µM) des Bisphosphonates Zoledronat verwendet und in jeweils 2 Wells einer 24-Well-Platte gegeben.

2.2.4. Auswertung der Zellaktivität mithilfe des WST-assays

Der im Handel erhältliche WST-assay der Firma Roche dient dem Nachweis der Zellviabilität, indem vitale Zellen das hellrote Substrat WST-1 mit Hilfe mitochondrialer Enzyme in intensivrotes Formazan umsetzten. Das Formazan kann über eine photometrische Bestimmung bei einer Wellenlänge von 450 nm detektiert werden.

Um die Aktivität der trigeminalen Zellen bestimmen zu können, wurde WST-1 auf 37 °C erwärmt. Nun wurden 150 µl der WST-1 Lösung in jedes Well gegeben und für 4 h inkubiert. Pro Well wurden 100 µl Überstand auf 8 Wells einer 96-Well-Platte überführt und deren Extinktion mittels eines Elisa-plate-readers bestimmt.

2.2.5. Material für die Gewinnung trigeminaler Zellkulturen und Inkubation mit Bisphosphonaten

2.2.5.1. Zellen

- Zellen aus 4-6 Wochen alten Labormäuse vom Stamm C57BL/6 (ca. 8g)

2.2.5.2. Fixativa und Waschlösungen

- TNB-100 Medium mit L-Glutamine, 3,86g/l NaHCl3 mit Zusatz von 2 ml Protein-Lipid Komplex und 1 ml Penicillin/Streptomycin
Biochrom AG, Berlin

- Simulate Intestinal fluid (SIF Medium) (pH=7,4) (Komponenten: 6,3g/l NaCl, 0,26 g/l KCl, 0,17 g/l MgSO₄, 2,2 g/l NaHCO₃, 0,26 g/l NaH₂PO₄, 2,1 g/l Na- Gluconat, 1g/l Glucose, 2,6 g/l Saccharose, 0,225 g/l CaCl₂)
Roth, Karlsruhe
- NGF Medium
Alomone Labs, Jerusalem, I
- D-MEM Medium
GibCo, Darmstadt
- PBS-Dulbeccow/o Ca,Mg Medium
Biochrom AG, Berlin
- Aqua bidestillata
GibCo, Darmstadt
- NaCl 0,9 %
GibCo, Darmstadt
- NaHCO₃
Menge/Konzentration: 0,5M
Gibco, Darmstadt
- DMEM-MEM⁺⁺
 - 3,048 g Mediapulver ohne Pufferkomponente; GibCo, Darmstadt
 - 3,375 ml HEPES (1M); Sigma Aldrich, St.Louis, USA
 - 22,5 ml 10 % FBS (fetal bovine serum); Sigma-Aldrich, St.Louis, USA

Mit destilliertem Wasser auf 180 ml auffüllen, pH-Wert bei 37°C einstellen (auf pH=6,7;7,0;7,4) und den Rest auf 225 ml mit destilliertem Wasser auffüllen, danach sterilfiltrieren

2.2.5.3. Chemikalien

- Collagenase von Clostridium histolyticum Typ XI (1 mg/ml in DMEM)
Sigma-Aldrich, St.Louis, USA
- Penicillin/Streptomycin
Menge/ Konzentration: 10 pg/ml
Biochrom AG, Berlin
- Protease (200 µg/ml in DMEM)
Sigma-Aldrich, St.Louis, USA
- Gentamicin (5 µl/ml in DMEM)
Sigma-Aldrich, St.Louis, USA
- Poly-L-Lysin

- Biochrom AG, Berlin
- Protein-Lipid Komplex
Biochrom AG, Berlin
- T61®
Intervet, Unterschleißheim
- Ethanol 70 %, Menge/Konzentration: 500 ml
Biochrom AG, Berlin
- Halothan
Eurim-Pharm GmbH, Saaldorf-Suhrheim
- WST-1 Reagent
Roche Diagnostics GmbH, Mannheim
- Zometa ®
Roche GmbH, Mannheim
- **1. Bisphosphonat Stocklösung c=20 mM**

Zoledronat	6,25 µMol
NaCl (0,9 %)	2 ml

Je 300 µl in 15 ml Falconröhrchen auf 37 °C erwärmen, vortexen und sterilfiltrieren
- **2. Bisphosphonat Stocklösung c=20 mM**

Zoledronat	25 µMol
NaCl (0,9 %)	2 ml

Je 300 µl in 15 ml Falconröhrchen auf 37 °C erwärmen, vortexen und sterilfiltrieren
- **3. Bisphosphonat Stocklösung c=20 mM**

Zoledronat	100 µMol
NaCl 0,9 %	2 ml

Je 300 µl in 15 ml Falconröhrchen auf 37 °C erwärmen, vortexen und sterilfiltrieren

2.2.5.4. Verbrauchsmaterialien

Reaktionsgefäße (1,5 ml, 2 ml)	Eppendorf, Hamburg
Superfrost®-Glasobjektträger	Menzel-Gläser, Braunschweig
Skalpelle, #11	Feather Safety Razor, Osaka, J
Scharfer Löffel	Aeskulap, Tuttlingen
Petrischalen (3cm Durchmesser)	Sarstedt, Nürnbrecht-Rommelsdorf
Pasteurpipetten	Menzel-Gläser, Braunschweig
Scheren klein, groß	Aeskulap, Tuttlingen
Pinzetten anatomische, chirurgische	Aeskulap, Tuttlingen

Handschuhe, Typ Sempercare edition	Semperit Techn. Prod., Wien, AU
24-, 96-Well-Platten	Nunc Wiesbaden, Wiesbaden
Falconröhrchen	Sarstedt, Nürnberg-Rommelsdorf
Nicht silikionisierte Glas-Pasteur Pipette 230nm	Schott, New York, USA
Pipettenspitzen 10, 20, 100, 200, 1000ul	Biozym, Oldendorf
Eppendorf Reaktionsgefäße 1,5ml	Eppendorf, Hamburg
Sterilfilter	Nalgene, New York, USA

2.2.5.5. Geräte

Brutschrank IG 150	Jouan, Saint Nazaire, F
Zentrifuge CT 422	Jouan, Saint Nazaire, F
Wasserbad	GFL, Burgwedel
ELISA Plate Reader MPP 3408 T	Mirotek, Overath
Pipettenhalter Pipetman	Gilson, Middleton, USA
Sterilbank Antares 72	Biohit, Göttingen
Flüssigkeitsabsaugsystem	Roth, Karlsruhe
Brutschrank IG 150	Jouan, Saint Nazaire, F
pH-Meter, Typ pH525 WTW	WTW, Weilheim
Wasserbad, Typ 1012 GFL	Jouan, Saint Nazaire, F

2.2.5.6. Computerprogramme

LightCycler Software, Version 3	Roche, Grenzach-Wyhlen
Sigmaplot, Version 8	SPSS, München

2.2.6. Statistische Auswertung der experimentellen Versuche

Die statistische Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte mit der Software SigmaPlot Version 20 (SPSS, München, Deutschland). In Bezug auf die Aktivität der trigeminalen Zellen nach Inkubation mit Bisphosphonaten und pH-Medien, wurden die ermittelten Daten einer gemeinsamen statistischen Auswertung zugeführt und der Mittelwert aus jeweils zwei biologischen Duplikaten ermittelt. Alle Werte wurden als Mittelwert und Standardabweichung dargestellt und die Daten zur graphischen Visualisierung in Säulendiagrammen überführt. Der Mittelwertvergleich erfolgte mittels einfaktorieller Varianzanalyse (ANOVA), der sich bei einem signifikanten Ergebnis noch eine weitere Unterscheidung mithilfe eines Post-Hoc-

Vergleiches anschloss, um diejenigen Gruppen zu identifizieren, welche signifikante Differenzen aufwiesen. Die Post-Hoc Vergleiche wurden mithilfe der Methode von Bonferroni durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag bei 5 % ($\alpha = 0,05$). Der Bonferroni-Test führt paarweise Mehrfachvergleiche zwischen Gruppenmittelwerten mit T-Tests aus. Während der T-Test nur zwei Fallgruppen miteinander vergleicht, werden beim Bonferroni-Test Mittelwertdifferenzen aller möglichen Paare von Gruppen auf Signifikanz überprüft. Er regelt auch die Gesamtfehlerrate, indem das beobachtete Signifikanzniveau an Mehrfachvergleiche angepasst wird und somit auch bei großen Vergleichsgruppen ein exaktes Ergebnis erreicht wird. Dies geschieht durch die Ermittlung eines individuellen Signifikanzniveaus mit $\alpha(\text{ind}) = \frac{\alpha}{m}$, wobei m die Zahl der individuellen Hypothesen angibt (93).

3. Ergebnisse

3.1. Ergebnisse der klinisch retrospektiven Datenanalyse

240 Patienten aus dem Patientenkollektiv der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie der Ludwig-Maximilians-Universität München erfüllten die Einschlusskriterien der vorliegenden Studie. Davon konnten 140 in die detailliertere Auswertung bezüglich weiterer Risikofaktoren und klinischer Präsentation aufgenommen werden. Die Subpopulation mit 19 Patienten, die das Vincentsymptom aufwiesen, wurde ebenfalls detaillierter, hinsichtlich der Risikofaktoren und der klinischen Präsentation, untersucht. Die Ergebnisse der Auswertung werden im Folgenden präsentiert.

3.1.1. Die Grunddaten

Die Grunddaten hinsichtlich der Grunderkrankung, des Geschlechts, des Alters bei Erstdiagnose der BRONJ und der Art des Bisphosphonates sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Die Grunddaten aller BRONJ Patienten (n=240)

Alle BRONJ Fälle (n=240)	
Grunderkrankung	
Mamma- CA	92 (38,3 %)
Plasmozytom	59 (24,6 %)

Prostata-CA	39 (16,3 %)
Osteoporose	23 (9,6 %)
Sonstige	27 (10,5 %)
Geschlecht	♀ 154 (64,2 %) ♂ 86 (35,8 %)
Alter bei Erstdiagnose einer BRONJ	♀ 67,2 ±9,7 (39-89) ♂ 68,9 ±8,4 (44-90)
Bisphosphonat	
Zoledronat	134 (55,8 %)
Pamidronat	25 (10,4 %)
Ibandronat	14 (5,8 %)
Zoledronat + weitere(s) Präparat(e)	44 (18,3 %)
Andere(s) Bisphosphonat(e)	23 (9,6 %)

3.1.1.1. Grunderkrankungsverteilung

Die Grunderkrankungen konnten bei der gesamten Patientenpopulation (n=240) eruiert werden. Es zeigte sich hierbei, dass die Mehrzahl der Patienten (n=190; 79,2 %) an einer malignen Grunderkrankung litt. Das Mammakarzinom war dabei mit 38,3 % (n=92) die häufigste vorliegende onkologische Grunderkrankung in der Gesamtpopulation, gefolgt vom Plasmozytom mit 24,6 % (n=59). Weiterhin litten 16,3 % (n=39) der Patienten unter einem Prostatakarzinom und 11,3 % (n=25) zeigten sonstige maligne Erkrankungen auf. Der Kreissektor „Sonstige“ beinhaltet andere maligne Grunderkrankungen wie z.B. das Nierenzellkarzinom oder das Endometriumkarzinom. Des Weiteren litten 23 Patienten (9,6 %) unter einer Osteoporose.

Abbildung 2 stellt die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Grunderkrankungen schematisch dar.

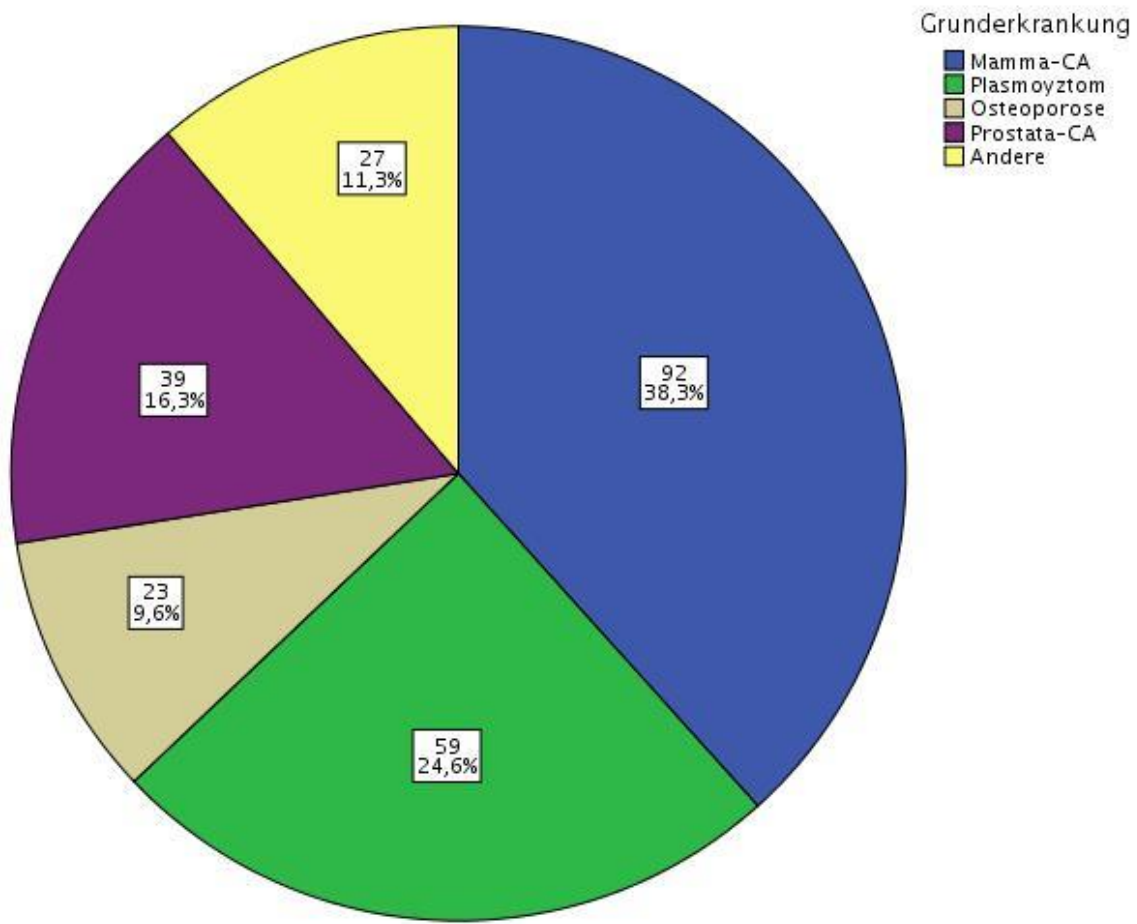


Abb. 2: Zuweisungen der verschiedenen Grunderkrankungen auf das gesamte Patientenkollektiv (n=240).

3.1.1.2. Geschlechterverteilung

Die Patientenpopulation bestand hinsichtlich der Geschlechterverteilung aus 64,2 % (n=154) weiblicher und 35,8 % (n=86) männlicher Probanden. Es zeigte sich, dass die Mehrzahl der Patienten (n=190; 79,1 %) an einer malignen Grunderkrankung litten. Darunter war das Mammakarzinom am häufigsten vertreten (n=92; 38,3 %). Bei weiterer Betrachtung zeigte sich dabei eine deutliche Dominanz des weiblichen Geschlechts (n=91; 37,9 %) im Vergleich zum Männlichen (n=1; 0,4 %).

Weiterhin litten 24,6 % (n=59) der Gesamtpopulation an einem Plasmoytom, das damit die zweithäufigste Grunderkrankung darstellt. Die Geschlechterverteilung zeigte dabei keinen signifikanten Unterschied ($p > 0,05$) und stellte sich mit 28 (11,7 %) weiblichen zu 31 (12,9 %) männlichen Patienten dar.

Das Prostatakarzinom trat bei 16,3 % (n=39) der Gesamtpopulation auf, dass damit die dritthäufigste Grunderkrankung repräsentiert.

Abbildung 3 zeigt weiterhin in der Gruppe „Andere“ die Patienten, die unter diversen malignen Grunderkrankungen (die oben genannten Grunderkrankungen ausgenommen) litten. Darunter fallen 10,5 % (n=25) der Gesamtpopulation. Es kann dabei kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung des männlichen (n=12; 5,0 %) und weiblichen (n=15; 6,3 %) Geschlechts festgestellt werden (Chi-Quadrat Test, $p > 0,05$).

Zur Gruppe nicht-maligner Grunderkrankungen zählten 23 Patienten (9,6 %), die unter einer Osteoporose litten. An dieser Stelle zeigte sich eine Prävalenz des weiblichen Geschlechts, da 20 Patientinnen (8,3 %) und nur 3 Patienten (1,25 %) an einer Osteoporose erkrankten.

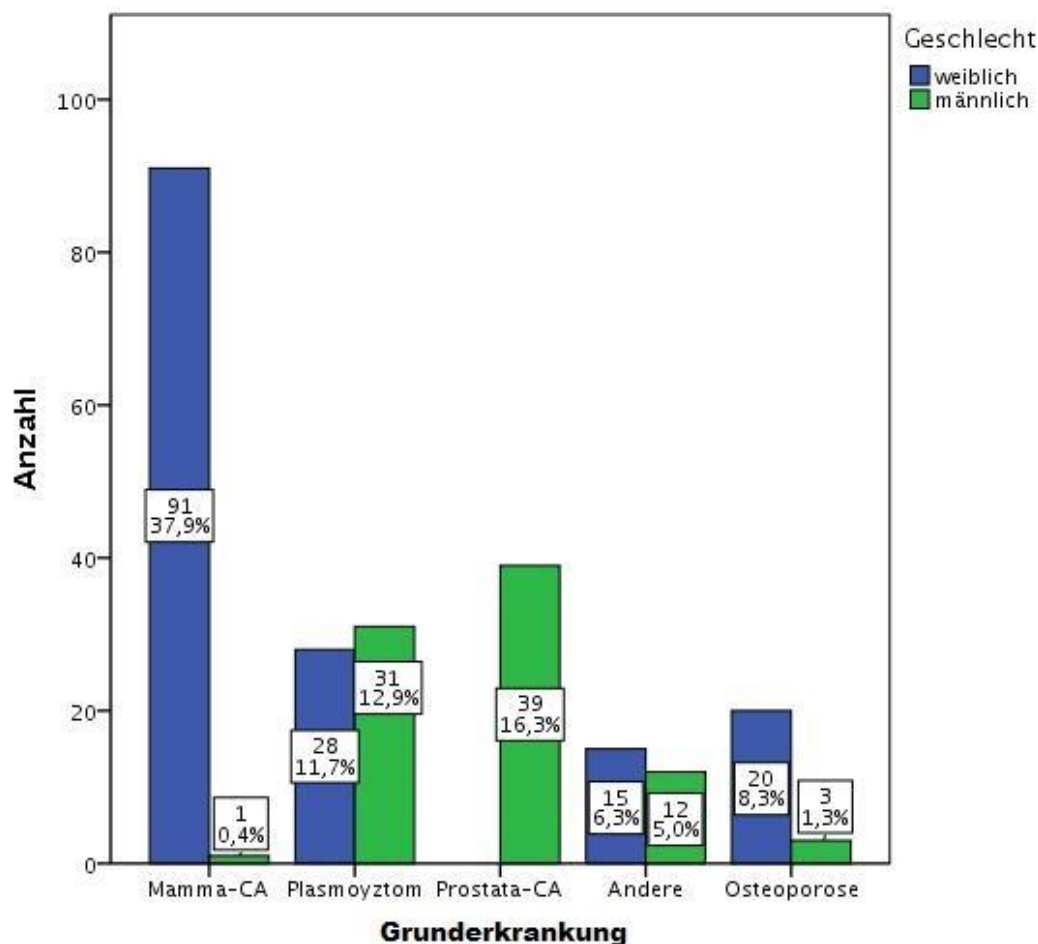


Abb. 3: Einteilung der Geschlechter bezugnehmend auf die vorliegende Grunderkrankung (n=240).

3.1.1.3. Alter bei Diagnose der BRONJ

Im Mittel lag das geschlechterunabhängige Alter bei Erstdiagnose der BRONJ bei 67 Jahren. Abbildung 4 stellt die Altersverteilung nach Geschlecht in grafischer Form dar. Das

Durchschnittsalter der weiblichen Patienten lag bei 68,9 Jahren. Die jüngste Patientin war 39 Jahre, die Älteste 89 Jahre alt (Median 67,9 Jahre; Standardabweichung 9,7 Jahre). Das Alter bei Erstdiagnose der männlichen Patienten unterscheidet sich nur geringfügig von den weiblichen. Das Durchschnittsalter lag bei 68,9 Jahren, darunter hatte der jüngste Patient ein Alter von 44 Jahren, der Älteste war 90 Jahre alt (Median 70,0 Jahre; Standardabweichung 8,4 Jahre). Die Berechnung des Signifikanzniveaus mittels t-Test konnte bei der geschlechtsspezifischen Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose keine statistisch relevanten Unterschiede feststellen ($p > 0,05$).

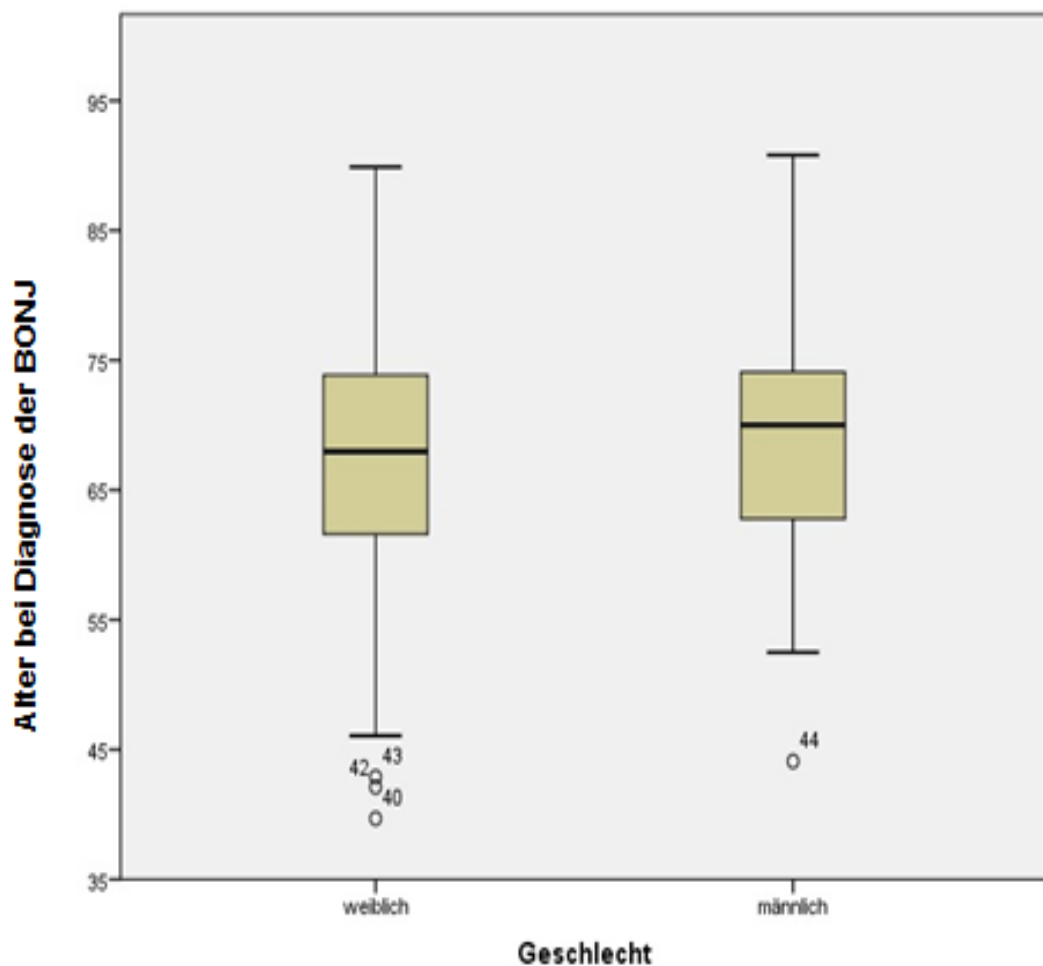


Abb. 4: Geschlechtsabhängige Altersverteilung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose bei Erstdiagnose (n=240).

3.1.1.4. Bisphosphonate

Die Patienten erhielten aufgrund der malignen Grunderkrankung, beziehungsweise der vorliegenden Osteoporose, unterschiedliche Bisphosphonatpräparate, darunter: Zoledronat (55,8 %), Pamidronat (10,4 %) und Ibandronat (5,8 %). Die verwendeten Bisphosphonate

werden bei onkologischer Therapie standardmäßig verordnet (siehe Tabelle 1). Im vierwöchentlichen Zyklus werden intravenös 4 mg Zoledronat, 60-90 mg Pamidronat oder 6 mg Ibandronat verabreicht. Die Medikation kann sowohl singulär, als auch in Kombination mit bis zu vier weiteren Präparaten durchgeführt werden. Zoledronat wurde dabei am häufigsten mit anderen Präparaten kombiniert (siehe Abbildung 5).

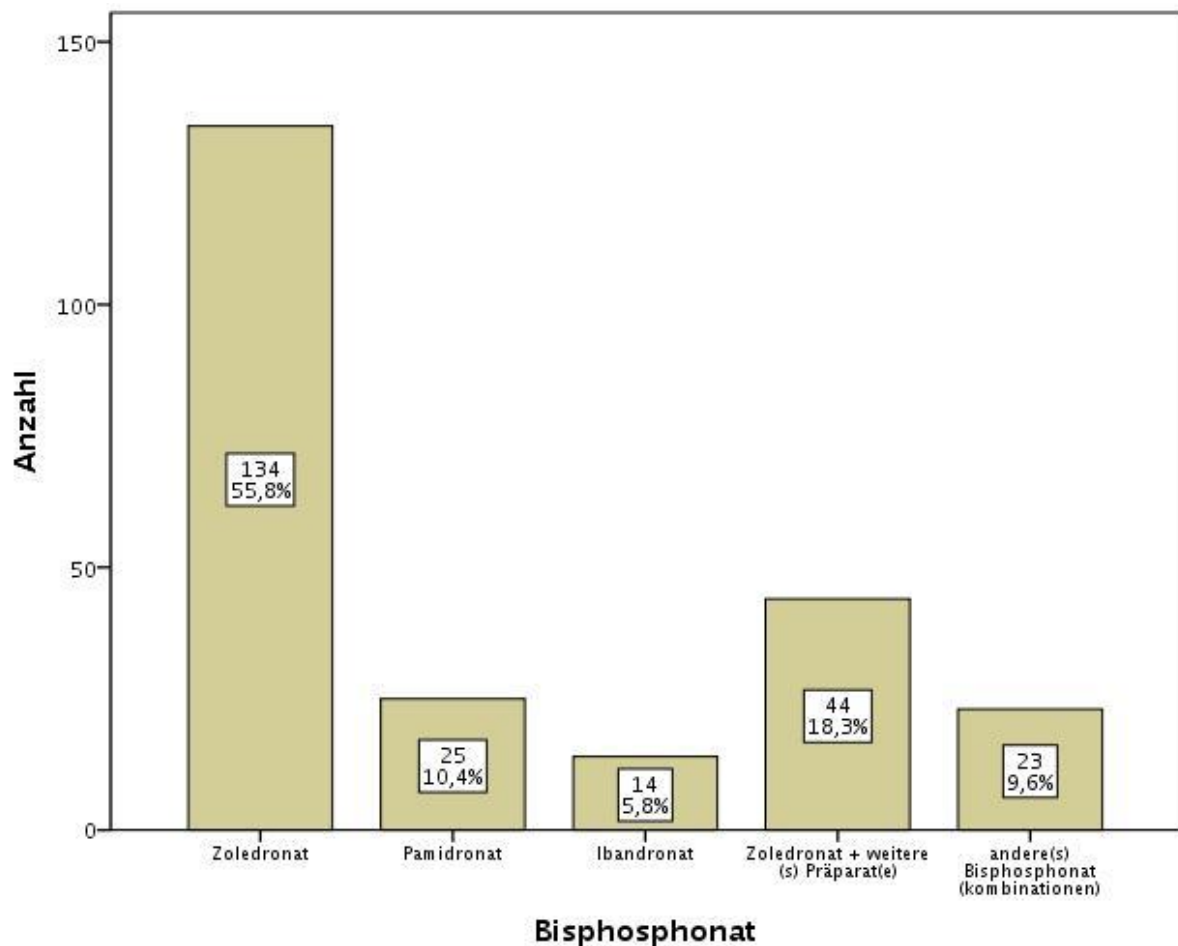


Abb. 5: Angewendeten Bisphosphonatpräparate; Gesamtpopulation n=240.

3.1.1.5. Lokalisationsverteilung der BRONJ

Die Analyse der Daten hinsichtlich der Lokalisation der BRONJ ergab ein deutlich signifikantes Ergebnis zwischen dem Auftreten im Ober- und Unterkiefer (Chi-Quadrat Test, $p < 0,05$). Bei 22,1 % (n=53) der Patienten konnten Nekrosen ausschließlich im Oberkiefer festgestellt werden, 65,0 % (n=156) der Patienten wiesen eine BRONJ isoliert im Unterkiefer auf. Nekrosen, die sowohl im Ober- als auch Unterkiefer auftraten, wurden bei 12,9 % (n=31) der Patienten festgestellt.

Bezugnehmend auf die Lokalisation der rechten und linken Kieferhälfte konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden ($p>0,05$). Rechtsseitig wurden bei 39,2 % ($n=94$) der Patienten Nekrosen diagnostiziert, linksseitig waren es 37,5 % ($n=90$). Beidseitig manifestierte sich die BRONJ bei 23,2 % ($n=56$) der Patientenfälle.

Abbildung 6 zeigt die Lokalisation entsprechend des Zahnschemas der FDI (Fédération Dentaire Internationale), den Ober- und Unterkiefer, sowie linke und rechte Kieferseite. Auffällig ist das gehäufte Auftreten der BRONJ im Prämolaren- und Molarenbereich des Oberkiefers und Unterkiefers, sowohl links- als auch rechtsseitig.

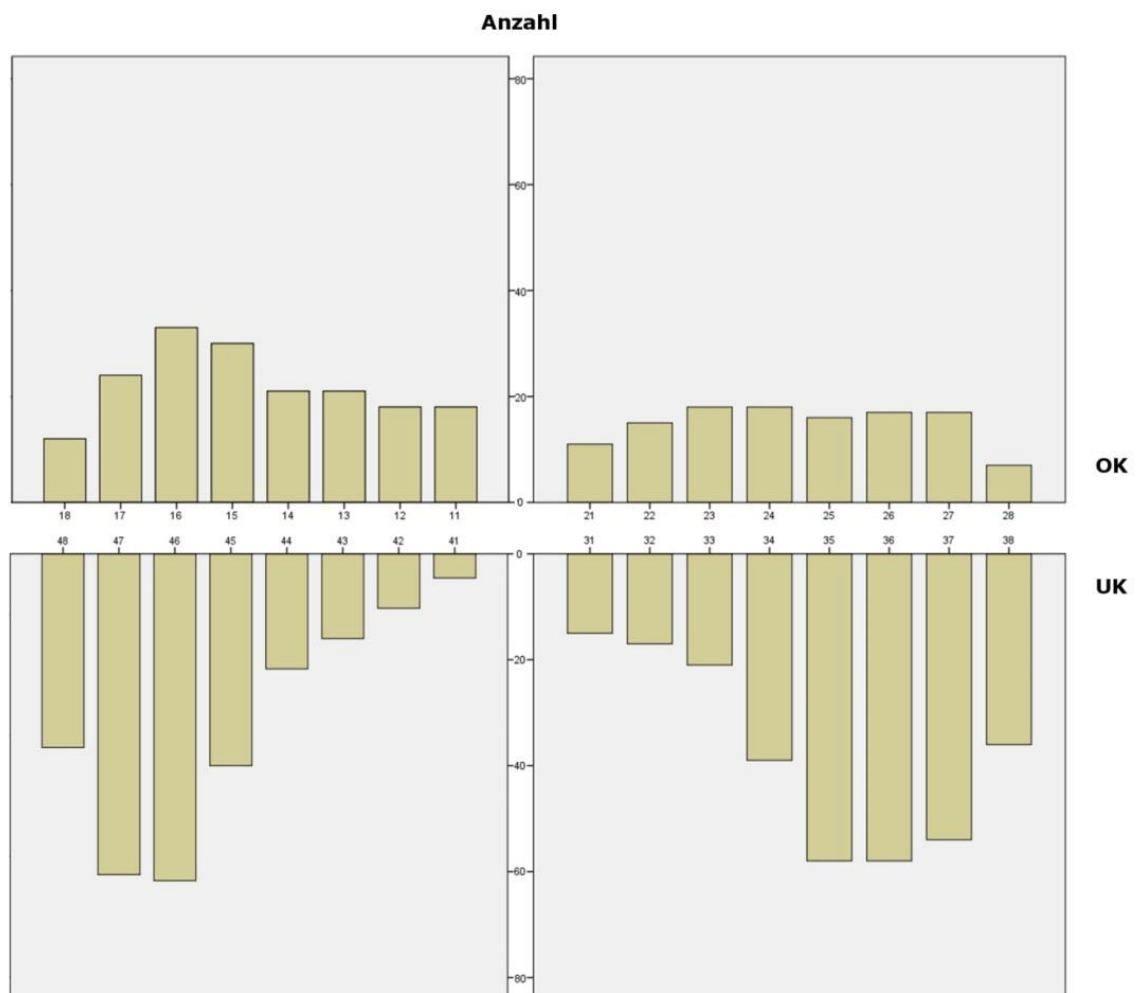


Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen; Gesamtpopulation $n=240$; (OK = Oberkiefer, UK = Unterkiefer).

3.1.2. Patientencharakteristika der BRONJ Patienten ohne Vincentsymptom im Vergleich zu BRONJ Patienten mit Vincentsymptom

Tabelle 7: Darstellung der Charakteristika der BRONJ Patienten mit und ohne Vincentsymptom.

	Alle BRONJ-Fälle (n=145)	BRONJ-Fälle ohne Vincent Symptomatik (n=126)	BRONJ-Fälle mit Vincent Symptomatik (n=19)	p-Wert
Alter bei Erstdiagnose einer BRONJ	67,5 ± 9,3 (42,9-90,8)	67,9 ± 9,1 (42,9-90,8)	65,1 ± 10,5 (46,1-82,4)	0,443
Geschlecht	55/90	49/77	6/13	0,619
Grunderkrankung				<0,001
Mamma-CA	52	45	7	
Plasmozytom	39	36	3	
Prostata-CA	25	7	2	
Osteoporose	14	23	7	
Sonstige	15	15	0	
Bisphosphonate				<0,001
Zoledronat	76	71	5	
Pamidronat	18	15	3	
Ibandronat	8	6	2	
Zoledronat+weitere(s)	31	25	6	
Präparat(e)				
Andere(s)				
Bisphosphonat(e)	12	9	3	
Einnahmedauer bis zum Auftreten einer BRONJ	3,9 ± 2,8 (0-13,3)	3,6 ± 2,5 (0-11,0)	5,9 ± 3,8 (0,89-13,3)	0,013
Stadien				<0,001
Stadium 0	8	4	4	
Stadium 1	33	26	7	
Stadium 2	77	74	3	
Stadium 3	27	22	5	
Radiotherapie Körper (ja/nein)	87/58	80/46	7/12	0,042
Radiotherapie Kopf (ja/nein)	20/125	16/110	4/15	0,301
Chemotherapie (ja/nein)	88/57	80/46	8/11	0,084
Metastasen Knochen (ja/nein)	104/41	92/34	12/7	0,416
Metastasen Sonstige (ja/nein)	35/110	28/98	7/12	0,247

Die Charakteristika der 145 Patienten mit bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose, inklusive der Patienten mit Vincentsymptomatik (n=19) werden in Tabelle 7 dargestellt.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Alters, Geschlechts und der Bisphosphonat-Medikation zwischen den beiden Patientenpopulationen festgestellt werden.

3.1.2.1. Die Grunderkrankung

Patienten mit Vincentsymptom unterscheiden sich signifikant hinsichtlich ihrer Grunderkrankungen im Vergleich zu den Patienten ohne Vincentsymptom ($p=0,002$, Fisher-Test).

Die Osteoporose war bei den Patienten der Vincentpopulation häufiger vertreten, im Vergleich zu den Patienten ohne Vincentsymptomatik. Dabei leiden 36,84 % (n=7) der 19 Patienten mit Vincentsymptom unter einer Osteoporose. Dagegen zeigt die Patientenpopulation ohne Vincentsymptom nur 18,3 % (n=23) Osteoporoseerkrankter.

Das Plasmozytom war unter den Patienten mit Vincentsymptom (n=19) nur zu 15,8 % (n=3) vertreten, im Vergleich zu der Patientenpopulation ohne Gefühlsstörung zu 28,8 % (n=36).

Unter einem Prostatakarzinom litten 10,5 % (n=2) der Patienten mit Vincentsymptom, dagegen 18,3 % (n=23) der Patienten ohne Vincentsymptom.

3.1.2.2. Risikofaktoren

Die Einnahmedauer der Bisphosphonate bis zum Auftreten einer Osteonekrose im Kiefer war bei Patienten mit Vincentsymptom signifikant länger als bei den Patienten ohne Vincentsymptom, was mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests festgestellt wurde. Damit lässt sich ein Unterschied im Hinblick auf die längere Einnahmedauer, der unter einer Sensibilitätsstörung leidenden Patienten erkennen. Diese Patienten hatten eine mittlere Einnahmedauer von 5,9 ($\pm 3,8$ Jahre; Spannweite 0,9-13,3) Jahren, wohingegen die Dauer der Einnahme der 126 Patienten ohne Vincentsymptom bei 3,6 ($\pm 2,5$ Jahre; Spannweite 0-11) Jahren lag ($p<0,001$).

Weder eine vergangene Chemotherapie, noch Metastasen im Knochen bzw. in sonstigen Organen, als auch zurückliegende Bestrahlungstherapien erwiesen sich als statistisch

signifikant, sodass man keine Unterschiede hinsichtlich der genannten Risikofaktoren zwischen den beiden Kollektiven feststellen konnte.

3.1.2.3. Klinische Präsentation

Patienten mit Vincentsymptom

Desweiteren lässt sich das Ergebnis der Stadieneinteilung einer BRONJ bei Patienten mit Vincentsymptom und der Patienten ohne Vincentsymptom als statistisch signifikant werten ($p < 0,001$, Fisher Test). Hierbei fällt auf, dass das Vincentsymptom vor allem in frühen Stadien der BRONJ auftritt. Das Stadium 0 ist hierbei zu 21,1 % ($n=4$) vertreten. In der Gruppe der Patienten, die nicht unter einem Vincentsymptom leiden, liegt der prozentuale Anteil des Stadium 0 bei 3,2 % ($n=4$). Weiterhin ist das Stadium 1 bei Patienten mit Vincentsymptom zu 36,8 % ($n=7$) vertreten, das der restlichen 126 Patienten nur zu 20,6 % ($n=26$). Stadium 3 tritt bei Patienten mit Vincentsymptom zu 26,3 % ($n=5$), bei Patienten ohne Vincentsymptom zu 17,5 % ($n=22$). Das Stadium 2 zeigte sich bei 58,7 % ($n=74$) der 126 BRONJ Patienten, dagegen lag der prozentuale Anteil der Patienten mit Vincentsymptom nur bei 15,8 % ($n=3$).

Zustand der Gefühlsbeeinträchtigung prä- und postoperativ

Schließlich konnten bei 19 Patienten mit Vincentsymptom der prä- sowie postoperative Zustand mithilfe der Untersuchungsmethodik der sogenannten Spitz-Stumpf Diskriminierung festgestellt werden. Abbildung 7 zeigt die Klassifikation der präoperativ vorliegenden Ergebnisse:

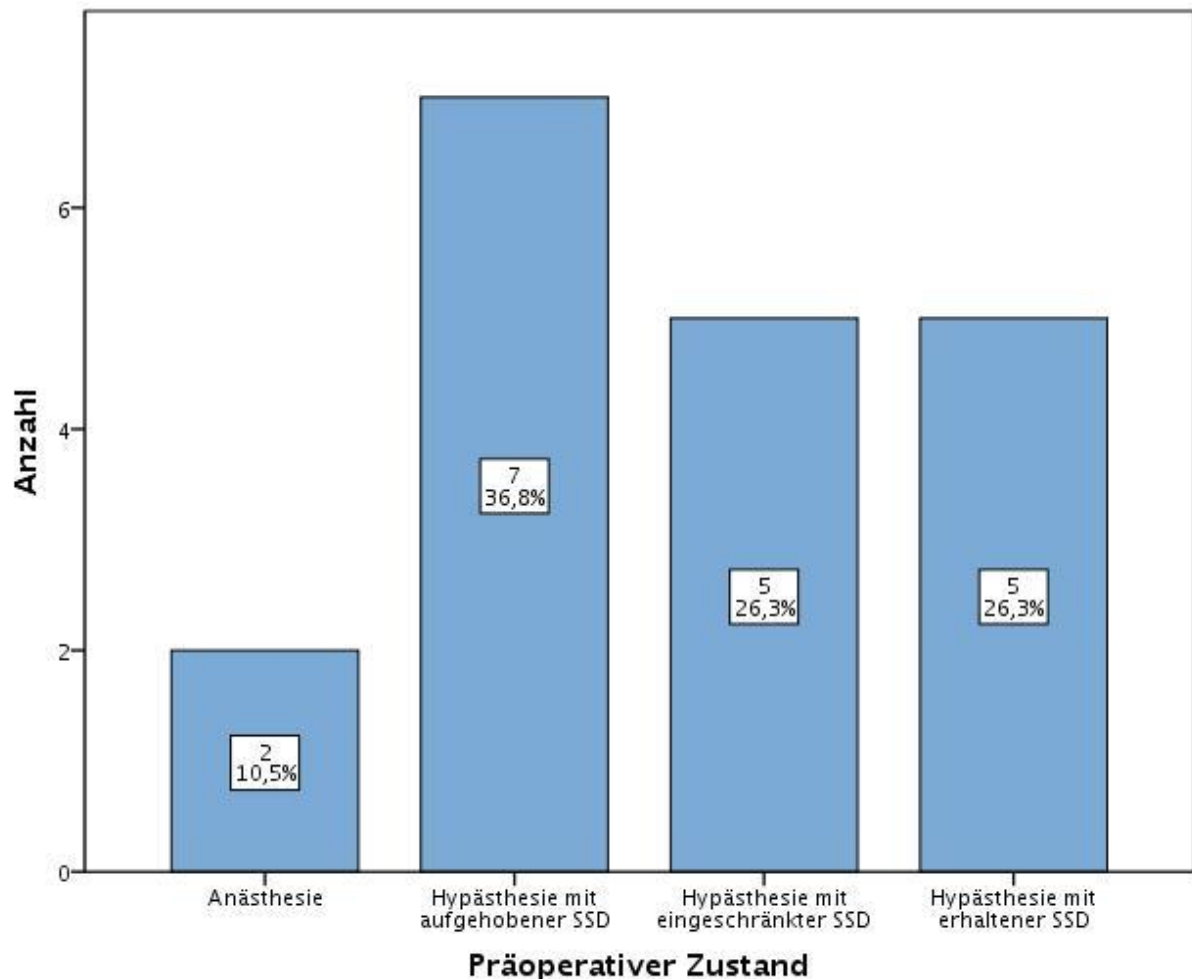


Abb. 7: Präoperative Klassifizierung der Sensibilitätsstörung (n=19).

Die vorliegende Abbildung zeigt, dass 47,4 % (n=9) der 19 Patienten, die präoperativ untersucht wurden, unter einer Hypästhesie mit aufgehobener Spitz–Stumpf Diskiminierung, litten. 26,3 % (n=5) zeigten eine Hypästhesie mit eingeschränkter Spitz-Stumpf Diskriminierung und 26,3 % (n=5) eine Hypästhesie mit erhaltener Spitz-Stumpf Diskriminierung. Eine Anästhesie und damit vollkommen aufgehobene Gefühlswahrnehmung konnte in zwei Fällen festgestellt werden.

Postoperativ wurde schließlich nochmals mithilfe des oben genannten Tests der Zustand der Gefühlsbeeinträchtigung festgestellt, wobei die Zuordnung im Vergleich zum präoperativen Befund erfolgte. Abbildung 8 zeigt die postoperativen Ergebnisse:

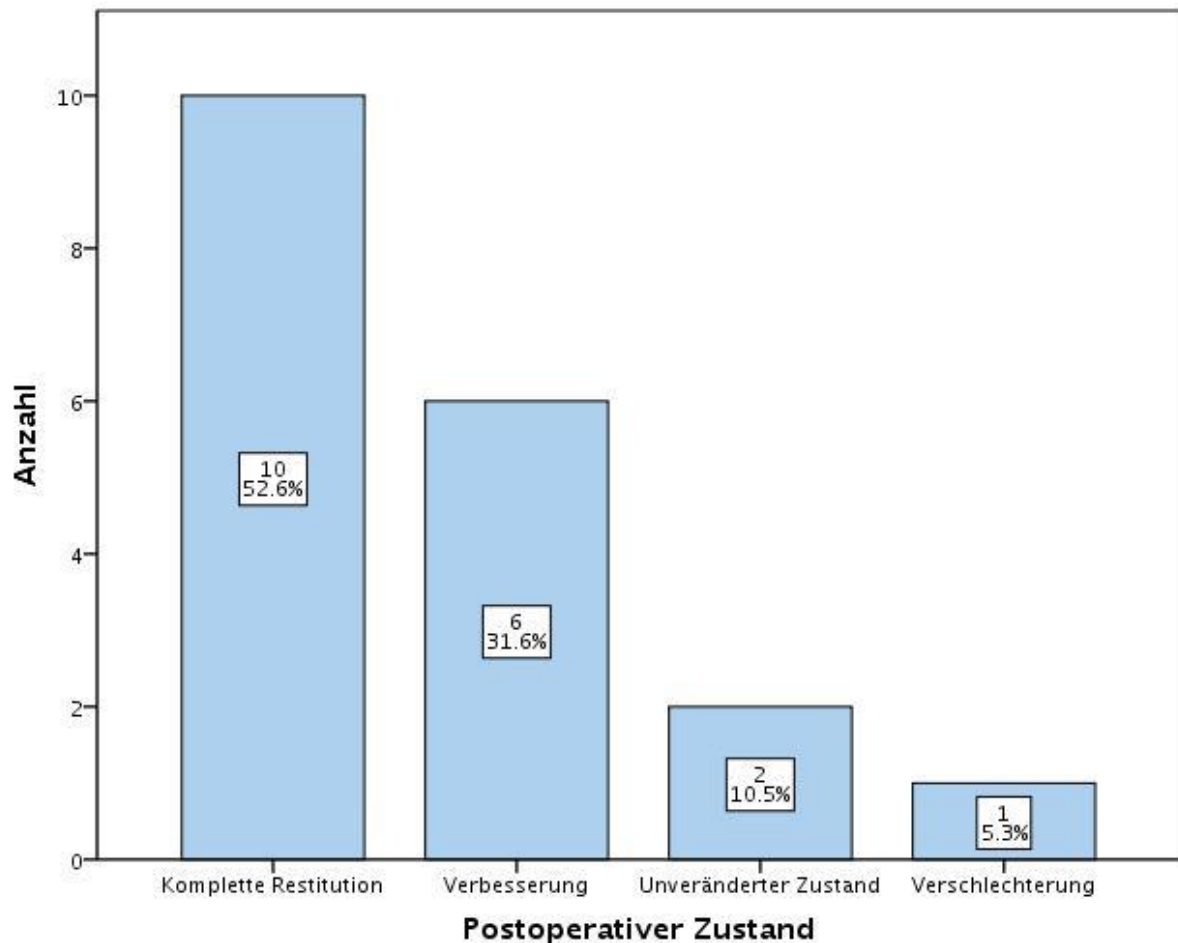


Abb. 8: Postoperative Klassifizierung der Sensibilitätsstörung im Vergleich zum präoperativen Befund (n=19).

Abbildung 8 zeigt den Zustand der Sensibilitätsstörung postoperativ im Vergleich zum präoperativen Befund. Bei 52,6 % (n=10) der Patienten konnte eine komplette Restitution der Sensibilität in Unterlippe und Kinn hergestellt werden. 31,6 % (n=6) gaben eine Verbesserung anhand der oben genannten Tests an. Zwei Patienten (10,5 %) konnten keine Verbesserung feststellen, und ein anderer beklagte eine Verschlechterung der damals vorgelegenen Sensibilitätsstörung.

Lokalisation bisphosphonat-assoziiierter Osteonekrose bei Patienten mit Vincentsymptom

Die Patienten mit Vincentsymptom weisen hinsichtlich der Lokalisation der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose eine klare Abgrenzung auf. Die grauen Balken in Abbildung 9 verdeutlichen die Lokalisation der Nekrose, welche bevorzugt im Unterkiefer Seitenzahnbereich, regio 34-38, sowie regio 44-48 auftritt (siehe Abbildung 9).

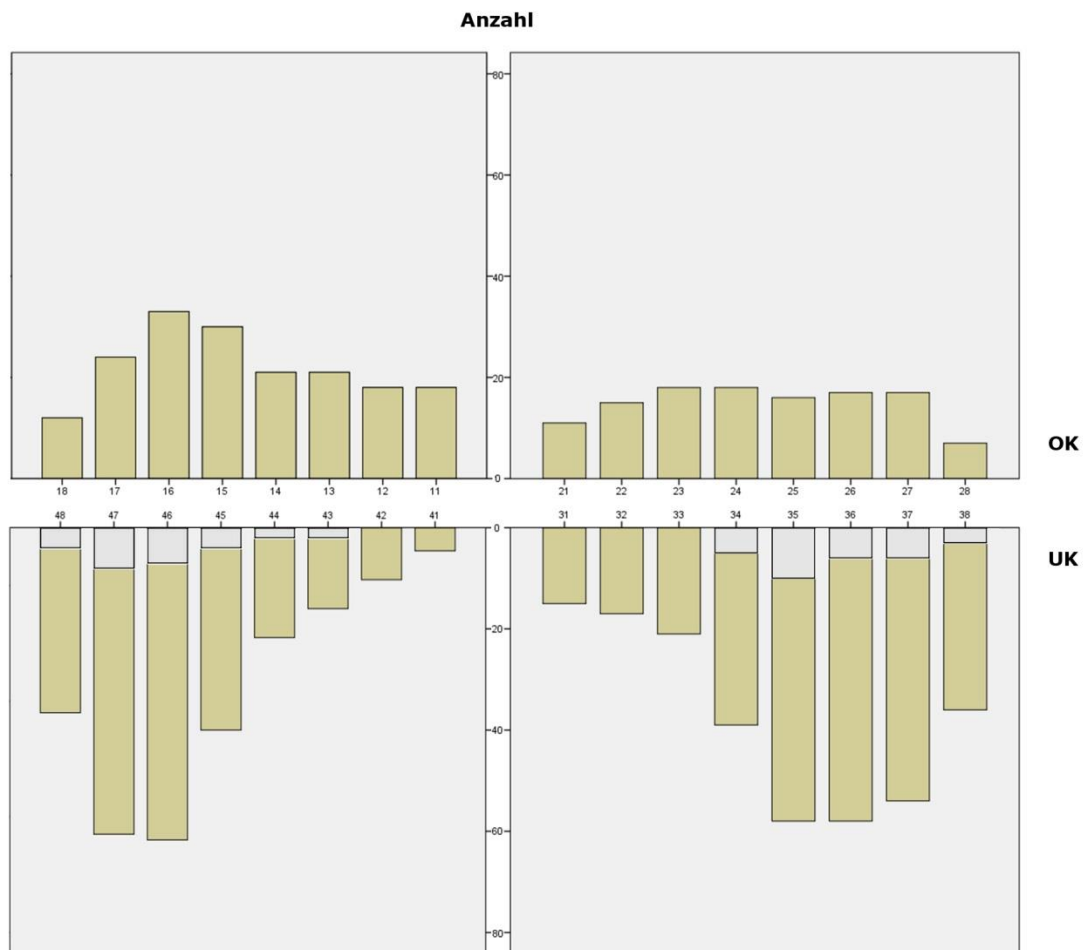


Abb. 9: Bevorzugte Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Patientenpopulation mit Vincentsymptom (graue Balken) im Verhältnis zur Lokalisation der Gesamtpopulation (gelbe Balken). Die Darstellung erfolgt entsprechend dem Zahnschema der FDI (OK= Oberkiefer, UK= Unterkiefer).

3.2. Ergebnisse der experimentellen Versuche der neuronalen Zellaktivität bei pH 7,4; 7,0; 6,7

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Bisphosphonatdosierungen und pH-Werte auf trigeminale Neuronen in vitro, da diesen Zellen im Rahmen des Vincent'schen Zeichens eine wesentliche Rolle zukommt.

Quantitative Analyse der Zellviabilität und Zellaktivität mithilfe des WST-assay

Der durchgeführte WST-assay, der Rückschlüsse auf die Quantität und metabolische Aktivität der Zellen zulässt, bestätigte eine Abnahme der Zellzahl und der Zellaktivität mit sinkendem pH-Wert und steigender Zoledronatkonzentration in Lösung. Die bestimmten Extinktionswerte ermöglichten, nach Abzug der Extinktion der Mediumkontrollwerte, Rückschlüsse auf das Zellüberleben zu ziehen.

Bei einem neutralen pH-Wert von 7,4 und geringer Bisphosphonatkonzentration von 6,25 μM (6-Monatsäquivalent Zoledronat) zeigte sich ein geringer Rückgang der Zellzahl- sowie aktivität im Vergleich zur Mediumkontrollgruppe ohne Bisphosphonat. Nur mit steigender Bisphosphonatkonzentration, entsprechend dem 3- und 10 Jahresäquivalent, war ein signifikanter Rückgang der Zellzahl- und aktivität zu verzeichnen ($p < 0,05$, ANOVA-Test, Bonferroni-Test) im Vergleich zur Mediumkontrollgruppe (siehe Abbildung 10).

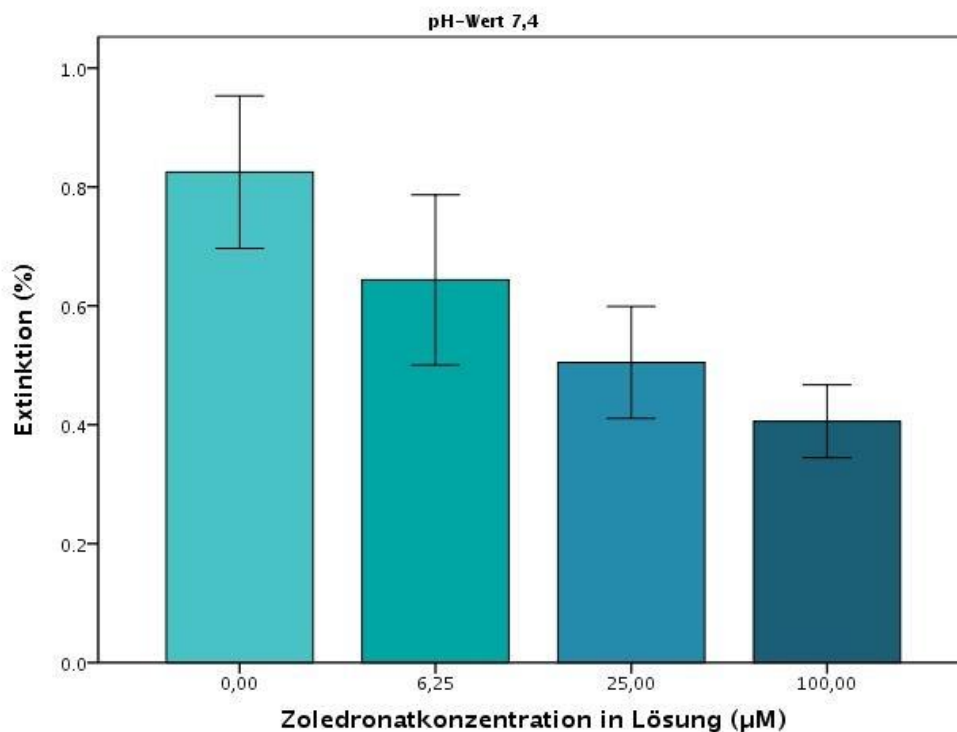


Abb. 10: Quantitative Analyse der Zellaktivität bei pH 7,4, bestimmt anhand des WST-assays. Angegeben sind die prozentualen Anteile der Zellaktivität bei drei verschiedenen Zoledronatkonzentrationen (6,25 μM ; 25 μM ; 100 μM); n=2 (biologische Duplikate).

Die Zellaktivitätsmessung führte bei dem abnehmenden pH-Wert von 7,0 und zunehmender Bisphosphonatkonzentration zu einem deutlich stärkeren Rückgang der Zellaktivität im Vergleich zur Aktivitätsmessung des pH-Wertes von 7,4 ($p < 0,05$, ANOVA-Test, Bonferroni-Test). Durch das Ansäuern des Mediums lässt sich bereits bei niedrigen Bisphosphonatkonzentrationen (6,25 μM) eine deutlich stärkere Beeinträchtigung der Zellaktivität im Vergleich zur Gruppe bei pH 7,4, feststellen (siehe Abbildung 11). Weiterhin zeigten die Zellen bei pH 7,0 und den Bisphosphonatkonzentrationen von 25 μM und 100 μM einen signifikant stärkeren Rückgang der Zellaktivität im Vergleich zu den Gruppen bei pH 7,4.

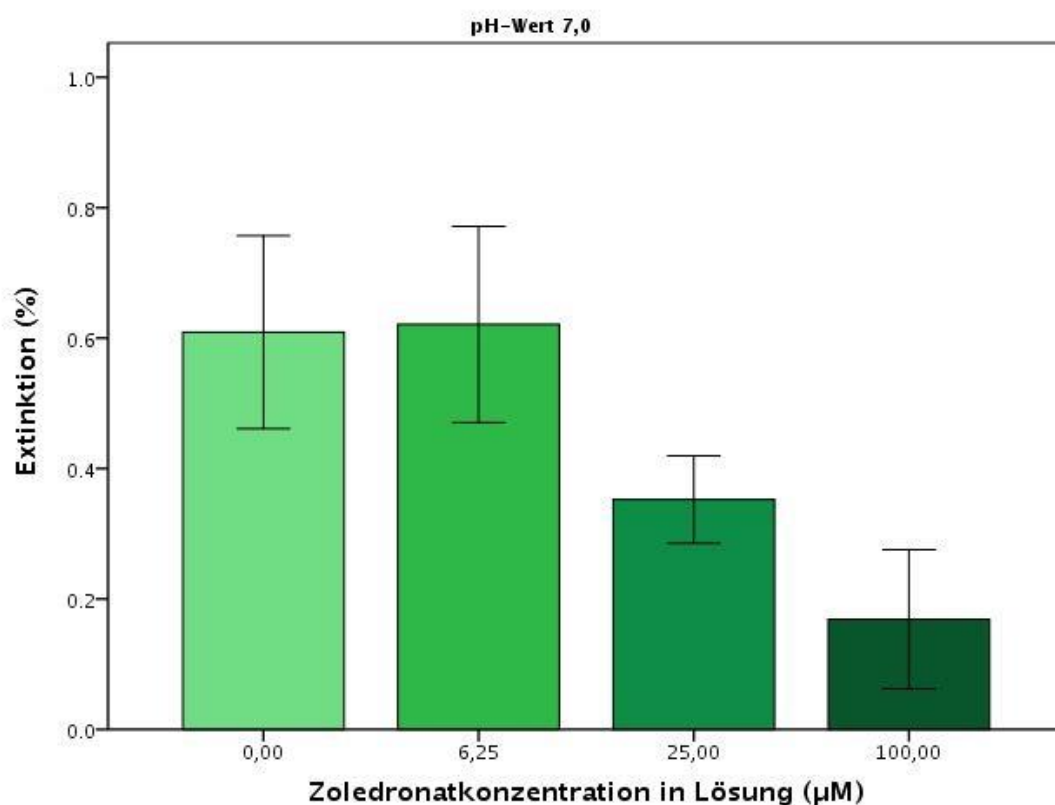


Abb. 11: Quantitative Analyse der Zellaktivität bei pH 7,0, bestimmt anhand des WST-assays. Angegeben sind die prozentualen Anteile der Zellaktivität bei drei verschiedenen Zoledronatkonzentrationen (6,25 μM ; 25 μM ; 100 μM); $n=2$ (biologische Duplikate).

Der sinkende pH-Wert von 6,7 zeigte dabei den größten dosisabhängigen Rückgang der Zellaktivität (siehe Abbildung 11). Dabei wurde bei allen drei Bisphosphonatkonzentrationen, der deutlichste Rückgang der Zellaktivität, im Vergleich zu den Ergebnissen der pH-Werte bei 7,4 und 7,0 verzeichnet. Die Ergebnisse

bestätigen somit quantitativ eine Abnahme der Zellaktivität und –viabilität bei steigender Bisphosphonatkonzentration und sinkendem pH-Wert.

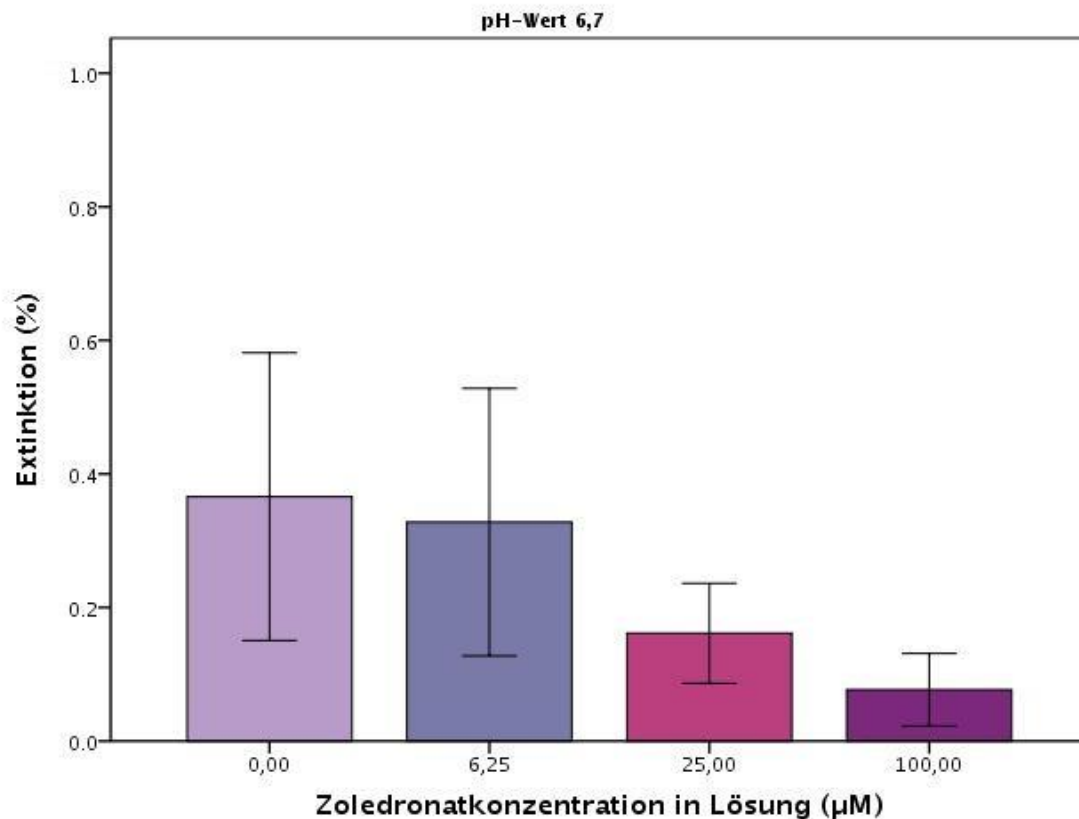


Abb. 12: Quantitative Analyse der Zellaktivität bei pH 6,7, bestimmt anhand des WST-assays.

Angegeben sind die prozentualen Anteile der Zellaktivität bei drei verschiedenen Zoledronatkonzentrationen (6,25 µM; 25 µM; 100 µM); n=2 (biologische Duplikate).

Beim Vergleich der verschiedenen Konzentrationen mit den drei unterschiedlichen pH-Werten lässt sich eine verminderte Zellaktivität bei steigender Bisphosphonatkonzentration und abfallendem pH-Werten erkennen ($p < 0,05$, ANOVA-Test, Bonferroni-Test).

Grundsätzlich ist jedoch bei Betrachtung der Mediumkontrollgruppen, ein Abfall der Basisaktivität der Zellen bei allen drei pH-Werten zu verzeichnen ($p < 0,05$, ANOVA-Test, Bonferroni-Test).

4. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung einer an BRONJ unterschiedlichen Stadiums erkrankten Population hinsichtlich des Auftretens des Vincent Symptoms. Innerhalb der Kohorte wurden demographisch und pathogenetisch relevante Daten erhoben. Darüber hinaus sollten die zellphysiologischen Prozesse innerhalb von Neuronen bei Exposition gegenüber Bisphosphonaten analysiert werden, um Aufschluss über die Pathogenese des Vincent Symptoms in diesem Patientenkollektiv zu erlangen. Zur in vitro Testung wurden isolierte, murine Trigemini-neuronen verwendet.

4.1. Geschlechterverteilung der BRONJ

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich eine deutliche Dominanz des weiblichen Geschlechts. Zahlreiche Studien bestätigen diese Tatsache (13,41,42,43,84,143). 38,3% (n=92) des Gesamtpatientenkollektivs litt an Brustkrebs, darunter waren 92 weibliche Patientinnen und ein männlicher Patient. Somit scheint das vermehrte Aufkommen an Mammakarzinomen bei weiblichen Patienten für die hohe Prävalenz der BRONJ ursächlich zu sein, die durch die Gabe intravenöser Bisphosphonate induziert werden können (105-107). Ein geschlechtsspezifischer Zusammenhang mit der BRONJ konnte sich nicht bestätigen, vielmehr erscheint die Grunderkrankung ein möglicher Risikofaktor zu sein. Ähnliche Ergebnisse konnten bei der Untersuchung des Plasmozytoms als Grunderkrankung nachgewiesen werden. Hierbei war die Verteilung männlicher (n=31) zu weiblicher (n=29) Patienten mit einer BRONJ ausgeglichen. Diese Verteilung findet sich auch bei Elad et al. (48) mit einem Verhältnis von 12 männlichen zu 10 weiblichen Patienten.

4.2. Verteilung der Grunderkrankung der BRONJ

Bisphosphonate finden hauptsächlich bei den Erkrankungen Verwendung, die mit einem veränderten Knochenstoffwechsel einhergehen. Dazu zählen maligne Grunderkrankungen mit osteolytischen Knochenmetastasen, das Plasmozytom, das sich ossär manifestiert, sowie die Osteoporose (28,76,77). In unserem Patientenkollektiv dominiert die Gruppe der Mammakarzinompatienten mit einem prozentualen Anteil von 38,3 % (n=92), gefolgt von der Gruppe der Plasmozytompatienten mit 24,9 % (n=59) und darauffolgend die Gruppe der Prostatakarzinompatienten mit 16,3 % (n=39). Die Ergebnisse decken sich mit den in der Literatur veröffentlichten Studien, die ebenfalls ein ähnliches Verteilungsmuster aufweisen (31,44,73,88). Aufgrund der malignen Grunderkrankung erhielten die Patienten in der vorliegenden Studie vorwiegend hochpotente, intravenös applizierte Aminobisphosphonate,

was der gebräuchlichen Therapie entspricht (42,50). Dies kann der Grund für die Aufteilung der Grunderkrankungen bei einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose darstellen. Eine Korrelation zwischen der Grunderkrankung und der BRONJ konnte nicht nachgewiesen werden, eher ist der Grund in der Art des zugeführten Bisphosphonates zu suchen.

In unserer Untersuchung litten 9,58 % (n=23) an einer Osteoporose. Der Anteil an Patienten, die an einer Osteoporose als Grunderkrankung leiden und an einer BRONJ erkrankt sind, stellen das kleinste Kollektiv in wissenschaftlichen Forschungsarbeiten dar (51,88).

Obwohl Bisphosphonate zum größten Teil an Osteoporosepatienten verabreicht werden, ist der Anteil an BRONJ – Fällen in dieser Patientengruppe gering und macht nur etwa 10 % aller BRONJ Fälle aus (44,51). Jedoch wird zur Behandlung der Osteoporose meist eine orale Bisphosphonattherapie verordnet, die ein geringeres Risiko für die Entstehung einer BRONJ darstellt (26,31,94,144), im Vergleich zu den hoch potenten, intravenös und regelmäßig applizierten Bisphosphonaten in der Krebstherapie (42,50). Dies könnte die Ursache in der vorliegenden Verteilung darstellen.

4.3. Altersverteilung der BRONJ

Wissenschaftliche Studien bestätigen das Auftreten der BRONJ Patienten im höheren Lebensalter (15,30,37,48,67,73,91,123). Damit stimmen unsere Ergebnisse überein, die, bei Diagnosestellung der BRONJ, ein bevorzugtes Auftreten ab dem fünfzigsten bis siebzigsten Lebensjahr verzeichneten. Die Mehrheit der Patienten litt unter einer malignen Grunderkrankung bzw. unter einer Osteoporose. Diese Erkrankungen sind vorwiegend Krankheiten des höheren Lebensalters (145,146) und erklären damit die höhere Altersverteilung in der von uns durchgeführten Untersuchung. Die vorliegenden Erkrankungen werden hauptsächlich mit stickstoffhaltigen Bisphosphonaten therapiert (76,77). Das würde die Tatsache erklären, weshalb die bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose bevorzugt im höheren Lebensalter auftritt. Eine direkte Assoziation zwischen dem Auftreten der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose und dem Alter konnte auch in zahlreichen Studien nicht festgestellt werden (15,84,92,97,122)

4.4. Bisphosphonatmedikation und ihre Assoziation zur BRONJ

In Übereinstimmung mit anderen Untersuchungen fand die Verwendung von Zoledronat in über der Hälfte aller Fälle (55,83 %) und Zoledronat in Kombination mit einem weiteren Bisphosphonat (18,33 %) am meisten Verwendung (31,35,41,51,88). Das Risiko, an einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose zu erkranken, ist bei hochpotenten,

stickstoffhaltigen, sowie intravenös applizierten Bisphosphonaten (z.B. Zoledronat, Pamidronat) am höchsten (15,29,30,42,53,118,124,143).

4.5. Lokalisationsverteilung der BRONJ

Die genaue Analyse der Lokalisationsverteilung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose ermöglichte, in der von uns durchgeführten Studie, eine Darstellung der Nekrosen an der am häufigsten betroffenen Kieferregionen. Hierbei war der Unterkiefer mit 65,0 % (n=156) am häufigsten von der Osteonekrose betroffen, 22,1 % (n=53) zeigte sich im Oberkiefer und beide Kiefer waren bei 12,9 % (n=31) betroffen. Bisher veröffentlichte Studien zeigten ähnliche Ergebnisse (6,14,29,31,35,42,64,69,88,92).

Es stellt sich die Frage, weshalb der Unterkiefer häufiger von der Osteonekrose betroffen ist, als der Oberkiefer. Eine mögliche Argumentation könnte die vermehrte kaukraftabhängige Knochenumsatzrate im Bereich der Molaren des Unterkiefers liefern, die drei- bis fünfmal so hoch ist, wie die des Oberkiefers (52,58). Somit können sich an dieser Stelle lokalisiert mehr Bisphosphonate durch ihre Bindungsaffinität an den Knochen anlagern (54). Otto et al. (22,83) beschreibt in seiner Pathogenesetheorie den möglichen Zusammenhang zwischen der pH-Wert Verschiebung und der Entstehung der BRONJ. Hier konstatiert er, dass Molaren eine größere Wurzeloberfläche besitzen und diese damit möglicherweise mehr Angriffsflächen für Entzündungen bieten. Weiterhin könnte eine schlechtere Durchblutung des Unterkiefers, durch seine vermehrt kortikalen Strukturen, und die zusätzliche antiangiogenetische Wirkung der Bisphosphonate eine Ursache für die Entstehung der BRONJ darstellen (55,56).

4.6. Das Vincentsymptom und Charakteristika betroffener Patienten

Die Gefühlsbeeinträchtigung im Versorgungsgebiet des Nervus alveolaris inferior im Sinne eines Vincent'schen Zeichens wird in aktuellen wissenschaftlichen Veröffentlichungen als mögliches Frühsymptom bisphosphonat-assoziiierter Kiefernekrosen untersucht (40,57). In der angeführten Studie zeigten 7,92 % der Patienten Sensibilitätsstörungen (Vincent'sches Zeichen) im Unterkiefer. Die Gefühlsstörungen im Versorgungsgebiet des Nervus alveolaris inferior im Rahmen entzündlicher Veränderungen der Kiefer sind seit langem bekannt und wurden erstmals 1896 von Vincent, im Rahmen einer Osteomyelitis, beschrieben (58). Otto et al. bezeichnet die Beteiligung des Nervus alveolaris inferior im Sinne einer Hypästhesie oder Anästhesie als ein seltenes, jedoch charakteristisches Zeichen einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose (17). Diese Gefühlsbeeinträchtigung kann sowohl im späten, als

auch im Anfangsstadium einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose auftreten und damit der Früherkennung der Erkrankung dienen (17).

4.6.1. Assoziation der Grunderkrankung mit dem Vincentsymptom

Die Häufigkeit der Patienten, die unter einem Vincentsymptom leiden, scheint in Verbindung mit der vorliegenden Grunderkrankung zu liegen. Obwohl die Bisphosphonatmedikation bei Osteoporosepatienten im Vergleich zu deren Einsatz bei malignen Grunderkrankungen seltener mit der Entstehung einer BRONJ assoziiert wird, zeigten sich eine Hypästhesie in der untersuchten Population mehrheitlich bei Osteoporosepatienten (83,86,94,121). Dieser Sachverhalt könnte im Zusammenhang mit der von uns festgestellten, verlängerten Einnahmedauer der Bisphosphonate bei Patienten mit Vincentsymptom stehen. Da viele unserer Patienten unter einer langjährigen Osteoporose leiden, wurden diese dauerhaft mit Bisphosphonaten behandelt. Je länger somit die Einnahmedauer des Bisphosphonates stattfindet, desto höher erscheint die Möglichkeit, dass sich eine BRONJ mit Vincentsymptom entwickeln kann. Das könnte auch den hohen Anteil der Osteoporosepatienten am Gesamtkollektiv der Patienten mit Vincentsymptom erklären. Die Wahrscheinlichkeit eine BRONJ mit Vincentsymptom zu entwickeln scheint damit umso höher, je länger die Einnahmedauer der Bisphosphonate ist und damit eine kumulative Dosis im Kieferknochen erreicht wird.

4.6.2. Die Einnahmedauer und das Erkrankungsstadium der BRONJ in Assoziation zum Vincentsymptom

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass das Vincentsymptom vorwiegend bei Patienten auftrat, deren Einnahmedauer bis zum Auftreten einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose, im Durchschnitt 5,9 Jahre betrug. Im Vergleich dazu wiesen die Patienten ohne Vincentsymptom eine kürzere Einnahmedauer auf (3,6 Jahre). In unserer Untersuchung lässt sich feststellen, dass die Patienten, die unter einem Vincentsymptom leiden, vor allem das Stadium 0,1 und 3 der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose aufwiesen. In Stadium 3 werden das umliegende Gewebe, sowie der Knochen selbst, aufgrund der Minderversorgung des Knochens mit Blut nekrotisch. Dabei werden auch die Gefäße der Nerven in Mitleidenschaft gezogen was zu einer Minderversorgung des Epineuriums und Endoneuriums der Nerven führt. Dadurch resultiert eine Funktionsstörung der Nerven. Bisher konnte jedoch keine Erklärung dafür geliefert werden, weshalb das Vincentsymptom auch in frühen Stadien der BRONJ auftritt. Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass 4 der 19 Patienten mit Vincentsymptom, diese Symptomatik schon im Stadium 0 der

bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose, aufwiesen und 7 der 19 Patienten mit Vincentsymptom das Stadium 1 aufwiesen. Es erhebt sich die Frage, weshalb gerade in frühen Stadien, wenngleich keine größere Knochenläsion zu verzeichnen ist, eine Gefühlsbeeinträchtigung vorliegt. Einen Grund dafür, könnte die, wie oben erwähnte, unterschiedliche Einnahmedauer der Nicht-Vincent Patienten und Vincent Patienten in Verbindung mit der Pathogenesetheorie von Otto et al. (17) liefern. Bei einem entzündlichen Geschehen im Kiefer ist eine gesteigerte Ansäuerung ein möglicher Hauptmechanismus zur Freisetzung und Aktivierung gebundener Bisphosphonate aus dem Knochen (83). Sobald damit eine kritische Konzentration stickstoffhaltiger Bisphosphonate in Lösung erreicht ist, üben diese inhibierende Effekte auf das umliegende Gewebe aus. Aktuelle Publikationen bestätigen die Tatsache, dass sich im sauren Milieu gelöste und damit aktivierte stickstoffhaltige Bisphosphonate zytotoxisch verhalten (65,83). Je länger nun die Einnahmedauer des jeweiligen Bisphosphonates ist, desto mehr Bisphosphonat liegt in gebundener Form im Knochen vor. Damit erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, dass im entzündlichen Milieu, mehr Bisphosphonate, aus dem Knochen freigesetzt und aktiviert werden könnten und dies möglicherweise zu einer zytotoxischen Reaktion des umliegenden Gewebes, darunter des Nervens, führen kann. Das würde eine Erklärung dafür liefern, weshalb das Vincentsymptom auch in frühen Stadien der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose vorkommt. Da schon bei geringer pH-Erniedrigung und einer damit nicht ausgeprägten Entzündung die Wahrscheinlichkeit steigt, dass mehr gebundene Bisphosphonate in Lösung gehen und damit den Nerv beeinträchtigen könnten. Unsere experimentellen Untersuchungen würden diese Pathogenesetheorie stützen, jedoch handelte es sich dabei um in vitro Versuche, die nicht ohne weiteres in vivo durchführbar sind. Bei einer Osteomyelitis wird das Vincentsymptom nicht nur durch die Erhöhung des Gewebedrucks durch Ödeme oder Neurotoxine verursacht, sondern auch durch das saure Milieu ansich, dass unsere experimentellen Versuche bestätigen.

4.6.3. Zustand der Gefühlsbeeinträchtigung nach operativem Eingriff

Unsere Untersuchungen beleuchteten auch den prä-, sowie postoperativen Zustand der Gefühlsbeeinträchtigung der Patienten mit Vincentsymptom. Die Patienten wurden nach dem Münchener Konzept therapiert. Dabei wird die Erkrankung, auch in Stadium 0 und 1, operativ angegangen (85,89). Dieses sichert die Pathologie durch histologische Untersuchungen nach der Operation und zielt darauf ab, ein Rezidiv zu vermeiden (85,89). Weiterhin kann damit eine metastastische Infiltration, sowie Infiltration des Multiplen Myeloms ausgeschlossen werden, die, differenzialdiagnostisch auch Ursache eines Vincentsymptoms sein könnten (67).

Die chirurgische Behandlung der Patienten mit Vincentsymptom führte in 10 Fällen (52,63 %) zu einer kompletten Restitution der Gefühlswahrnehmung im Versorgungsgebiet des Nervus alveolaris inferior und eine Verbesserung der Gefühlswahrnehmung konnte bei 6 Fällen (31,58 %) berichtet werden. Lediglich 2 Patienten (20,53 %) konstatierten postoperativ einen unveränderten Zustand, sowie ein Patient eine Verschlechterung der Gefühlswahrnehmung. Dabei sollte erwähnt werden, dass die klinischen Untersuchungen den subjektiven Empfindungen des Patienten unterliegt, die vom Patienten und Behandler unterschiedlich wahrgenommen werden können, sodass ein gewisser Interpretationsspielraum gegeben ist. Die Tatsache, dass sich nach operativer Behandlung und der damit verbundenen Entfernung des nekrotischen und entzündlichen Gewebes, der pH-Wert wieder normalisiert und die Nervfunktion meist wieder gegeben ist, untermauert die Theorie, die von Otto et al. im Jahre 2010 aufgestellt wurde (17). Durch die Entfernung der Entzündung und des damit verbundenen sauren Milieu in der Umgebung des Nerven, besteht die Möglichkeit, dass herausgelöste und damit aktivierte Bisphosphonate eliminiert werden auf nicht mehr zytotoxisch auf die neuronalen Zellen wirken können. In dieser Weise könnte die Verbesserung der Gefühlswahrnehmung eintreten.

Weiterhin war bei 4 der Patienten mit Vincentsymptom, darunter zwei mit Hypästhesie mit eingeschränkter Spitz-Stumpf Diskriminierung, ein Patienten mit aufgehobener Spitz-Stumpf Diskriminierung und ein Patienten mit einer Anästhesie, schon während der präoperativen Behandlung mit Antibiotika eine Verbesserung der Nervfunktion festgestellt worden (17). Dies stützt ebenfalls die oben genannte Theorie, denn die Antibiotikagabe bewirkt eine Verbesserung des entzündlichen Milieus im betroffenen Gebiet und führt damit zu einer Anhebung des pH-Wertes.

Ein weiterer Hinweis, um die von Otto et al. (17) aufgestellte These zu stützen, liefert die Effektivität prophylaktischer Maßnahmen zur Vorbeugung der Entstehung einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose. Zur Prävention wird die intraorale Rehabilitation vor dem Therapiebeginn mit Bisphosphonaten angeraten, um das Risiko einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose zu minimieren (59,30,69,75). Wichtig ist auch eine interdisziplinäre Kommunikation um Risikofaktoren frühzeitig zu erkennen (88,92,101).

4.6.4. Bevorzugte Lokalisation der BRONJ bei Patienten mit Vincentsymptom

Die Auswertung der betroffenen Osteonekroseregionen der betroffenen Patienten mit Vincentsymptom zeigt eine deutliche Prädilektion der Molaren – und Prämolarenregion des Unterkiefers beidseits. Als mögliche Erklärung ist hier die größere Wurzeloberfläche betroffener Molaren und Prämolaren, im Gegensatz zu Inzisiven und Canini zu nennen, die damit die Möglichkeit einer größeren Angriffsfläche für Entzündungen bietet (17,83).

4.7. Experimenteller Erklärungsansatz für die Entstehung des Vincentsymptoms

Bisphosphonate sind bekannt dafür, einen konzentrationsabhängigen, zytotoxischen Effekt auf verschiedene Zelltypen auszuüben (11,70,71,109). In vitro Untersuchungen bestätigen jedoch auch einen anabolischen Effekt der Bisphosphonate in niedrigen Konzentrationen, die auf humane mesenchymale Stammzellen die Differenzierung zu osteogenetischen Zellen fördern (110,111). Otto et al. bestätigten in einer Untersuchung aus dem Jahre 2010 (83) einen konzentrationsabhängigen Einfluss von Zoledronsäure auf die humane mesenchymale Stammzellproliferation und Migration. Ergebnisse mit der von Agis et al. (65) und Walter et al. (11) durchgeführten in vitro Untersuchung an humanen Fibroblasten, Osteoblasten und Endothelzellen vermittelten, dass sich in Lösung befindliche Zoledronsäure toxisch auswirkt. Ziebart et al. (138) bestätigten ebenso in einer in vitro Untersuchung den hemmenden Effekt auf Endothelzellen, Hagelauer et al. (139) den hemmenden Effekt auf immunkompetente Zellen. Die Ergebnisse der von Otto et al. (83) durchgeführten Untersuchung könnten durch unsere Versuche an Neuronen bestätigt werden. Diese wurden mithilfe von murinen trigeminalen Neuronen durchgeführt. Ergebnis der vorliegenden Untersuchung war, dass die Zellaktivität unter steigender Bisphosphonatkonzentration und sinkendem pH-Wert abnahm. Dabei handelte es sich um biologische Duplikate. Eine Zellaktivitätsabnahme war auch in den Kontrollgruppen zu verzeichnen, denen kein Bisphosphonat zugefügt wurde.

Niedrige Bisphosphonatkonzentrationen führten bei neutralem pH-Wert in unseren Versuchen zu einer Aktivitätsminderung der murinen trigeminalen Zellen und könnten einen Erklärungsansatz dafür liefern, weshalb das Vincentsymptom auch im Stadium 0 und 1 der BRONJ auftritt, denn der pH-Wert ist dabei noch kaum herabgesetzt. Dies könnte indessen dennoch dazu führen, dass eine bestimmte Menge an Bisphosphonat aus dem Knochen herausgelöst und in Lösung gehen kann. Aufgrund der von uns festgestellten, längeren Einnahmedauer der Bisphosphonate bei Patienten mit Vincentsymptom und der damit verbundenen erhöhten Bisphosphonatakkumulation im Knochen, könnten damit bei geringer pH-Erniedrigung, höhere Konzentrationen der an den Knochen gebundenen Bisphosphonate frei werden und damit zytotoxisch wirken. Das könnte eine mögliche Erklärung dafür liefern, weshalb die Gefühlsbeeinträchtigung des Nervus alveolaris inferior schon in frühen Stadien der BRONJ eintritt.

Die Hypästhesie des Nervus alveolaris inferior tritt nur in fortgeschrittenen Stadien der Osteomyelitis auf. Es stellt sich die Frage, weshalb sich die Gefühlsstörung der Osteomyelitis erst in fortgeschrittenen Stadien manifestiert, wohingegen die Gefühlsstörung bei dem Krankheitsbild der BRONJ auch in frühen Stadien auftritt. Unsere experimentelle

Untersuchung zeigt, dass die Proben ohne Bisphosphonate in Lösung bei pH-Wert Erniedrigungen, eine Hemmung der murinen trigeminalen Zellen aufweisen. Zwar ist diese Hemmung geringer im Vergleich zu den Proben, die mit Bisphosphonaten versetzt sind. Dennoch könnte dies ein Hinweis darauf sein, dass durch diesen Mechanismus eine entsprechende Hemmung der Zellfunktion und damit eine Beeinflussung der Nervfunktion möglich ist. Somit bedarf es im Umkehrschluss einer erst stärkeren pH-Erniedrigung und damit stärkeren Entzündung, begleitend mit Ödemen und Neurotoxinausschüttung, wie in dem Fall des fortgeschrittenen Stadiums einer Osteomyelitis, um eine Nervfunktionseinschränkung zur Folge zu haben.

Neben der, bei einer Entzündung auftretenden pH-Erniedrigung, kommt es bei dem Krankheitsbild der BRONJ zusätzlich zur Freisetzung der Bisphosphonate aus dem Knochen. Die dabei in Lösung gehenden, stickstoffhaltigen Bisphosphonate könnten, neben der pH-Erniedrigung ansich, ebenfalls auf das umliegende Gewebe und den in der Nähe befindlichen Nervus alveolaris inferior, wirken. Damit würde sich auch das vermehrte Auftreten der frühen Stadien der BRONJ bei einem Vincentsymptom erklären, da freiwerdende, stickstoffhaltige Bisphosphonate zusätzlich den Nerv beeinflussen könnten.

Dabei sei auf den vorliegenden experimentellen Versuchsaufbau verwiesen, der in vitro Ergebnisse aufzeigt, die jedoch nicht uneingeschränkt auf in vivo übertragen werden können.

5. Zusammenfassung

Das Symptom der Gefühlsbeeinträchtigung der Unterlippe in Form einer Hypästhesie oder Anästhesie in Verbindung mit einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose (Vincent'sches Zeichen) wird - als ein seltenes, jedoch charakteristisches Symptom, beschrieben. Diese Beeinträchtigung wird in frühen Stadien der Krankheit beobachtet. Die durchgeführte Studie zeigt, dass die Gefühlsbeeinträchtigung des Nervus alveolaris inferior als ein wichtiges Frühsymptom der BRONJ angesehen werden kann. Bei vollständiger Entfernung des nekrotischen Areals mit begleitender antibiotischer Therapie kann der Zustand der Gefühlsbeeinträchtigung verbessert bzw. behoben werden. Diese klinischen, als auch zellkulturellen Ergebnisse stützen die kürzlich in der Literatur erwähnte Theorie der BRONJ, die dento-alveolären Infektionen und den damit verbundenen pH-Änderungen eine Schlüsselrolle zuschreibt.

6. Literaturverzeichnis

- (1) Thomson PJ, Rood JP. Mental nerve dysfunction: A symptom of diverse mandibular disease. Dent Update 1995; 22(7):271-4
- (2) Baltensperger M, Gratz K, Bruder E et al. Is primary chronic osteomyelitis a uniform disease? Proposal of a classification based on a retrospective analysis of patients treated in the past 30 years. J Craniomaxillofac Surg 2004; 32(1):43-50
- (3) Barrett AP, Buckley DJ et al. Selective anesthetics of peripheral branches of the trigeminal nerve due to odontogenic infection. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1986; 62(2):226-8
- (4) Earnshaw SR et al. Cost-effectiveness of bisphosphonates therapy for women with postmenopausal osteoporosis: implications of improved persistence with less frequently administered oral bisphosphonates. Curr Med Res Opin 2007; 23(10):2517-29
- (5) Ito K, Blinder VS, Elkin BS. Cost effectiveness of full coverage of aromatase inhibitors for Medicare beneficiaries with early breast cancer. J Clin Oncol 2012; 119(13):2494-502
- (6) Carlson ER, Basile JD. The Role of Surgical Resection in the Management of bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67(5 Suppl):85-95
- (7) Marx RE et al. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61(9):1115-7
- (8) Bartl R, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonat-Manual (2006) - Springer Verlag, Berlin New York Heidelberg 2006; ISBN 3-540-25362-9
- (9) Häussler B, Höer A, Hempel E, Klein S. Arzneimittel-Atlas 2009: Der Arzneimittelverbrauch in der GKV. Urban & Vogel, München 2009; ISBN 3-89935-259-9
- (10) Groetz KA, Al-Nawas B. Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BPONJ? J Oral Maxillofac Surg 2006; 64(10):1571-1572
- (11) Walter C, Klein MO, Pabst A, et al: Influence of bisphosphonates on endothelial cells, fibroblasts, and osteogenic cells. Clin Oral Investig 2010; 14(1):35-41

- (12) Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21(22):4253-4254
- (13) Migliorati CA, Schubert MM et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005; 104(1):83-93
- (14) Fehm T, Beck V, Banys M et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2009; 112(3):605-9
- (15) Bamias A, Kastritis E et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23(34):8580-7
- (16) Diel IJ, Fogelman I et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64(3):198-207
- (17) Otto S, Hafner S, Grötz K et al. The Role of Inferior Alveolar Nerve Involvement in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw, *J Oral and Maxillofacial Surgery* 2009; 67(3):589-92
- (18) Garetto LP, Chen J, Parr JA, Roberts WE. Remodelling dynamics of bone supporting rigidly fixed titanium implants: a histomorphometric comparison in four species including humans. *Impl dent* 1995; 4(4):235-43
- (19) Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral and Maxillofacial Surgery* 2009; 67(5):61-70
- (20) Assael L. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. *J Oral and Maxillofacial Surgery* 2009; 67(5):35-43
- (21) Han ZH, Palnitkar S, Rao DS et al. Effects of ethnicity and age or menopause on the remodeling and turnover of iliac bone: implications for mechanism of bone loss. *J Bone Miner Res* 1997; 12(4):498-508

- (22) Otto S, Hafner S, Mast G et al. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: is the pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68(5):1158-61
- (22) Sato M, Grasser W, Endo N et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991; 88(6):2095-2105
- (23) Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: Differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006; 38(5):617-27
- (24) Rogers MJ, Gordon S, Benford HL et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88(12):2961-78
- (25) Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M et al. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 2008; 121(6): 475–483
- (26) Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(12):2397-410
- (27) King AE, Umland EM et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy* 2008; 28(5):667-77
- (28) Rizzoli R, Burlet N, Cahall D et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008; 42(5):841-7
- (29) Rustemeyer J, Bremerich A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: what do we currently know? A survey of knowledge given in the recent literature. *Clin Oral Investig* 2010; 14(1):59-64
- (30) Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: Evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006; 91(7):968-71
- (31) Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention,

and treatment. J Oral Maxillofac Surg 2005; 63(11):1567-1575

(32) Reid I, King AR, Alexander CJ. Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD). Lancet 1988; 1(8578):143-6

(33) Graumann/Sasse. Anatomie Compact Lehrbuch Sinnessysteme, Haut, ZNS, periphere Leitungsbahnen. Schattauer Verlag Stuttgart 2004; ISBN 3794520645

(34) Watts NB, et al. Intermittent cyclical etidronat treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1990; 323(2):73-9

(35) Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65(3):415-423

(36) Krimmel M et al. Does dental and oral health influence the development and course of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ)? J Oral Maxillofac Surg 2013; [Epub ahead of print]

(37) Van den WT, Claeys T, Huizing MT, Vermorken JB, Fossion E. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. Ann Oncol 2009; 20(2):331-336

(38) Heufelder MJ, et al. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012; [Epub ahead of print]

(39) Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. J Oral Maxillofac Surg 2003; 61(9):1104-1107

(40) O'Ryan FS et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphie as an early indicator. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67(7):1363-72

(41) Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I, Yarom N. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67(4):850-855

(42) Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws

associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62(5):527-534

(43) Pires FR, Miranda A, Cardoso ES et al. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and biphosphonate therapy. Oral Dis 2005; 11(6):365-369

(44) Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. J Cancer Res Clin Oncol 2010; 136(8):1117-1124

(45) Ruggiero SL, Dodson TB et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67(5):2-12

(46) Vescovi P, Merigo E et al. Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. J Oral Maxillofac Surg 2007; 45(8):628-632

(47) Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. Mayo Clin Proc 2006; 81(8):1100-1103

(48) Elad S, Yarom N, Hamed W, Ayalon S, Yahalom R, Regev E. Osteomyelitis and necrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates: a comparative study focused on multiple myeloma. Clin Lab Haematol 2006; 28(6):393-398

(49) Wismeijer D, van Waas MA et al. Patients' perception of sensory disturbances of the mental nerve before and after implant surgery: a prospective study of 110 patients. J Oral Maxillofac Surg 1997; 35(4):254-9

(50) Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. Oral Oncol 2006; 42(3):327-329

(51) Otto S, Abu-Id MH, Fedele S et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Not just a sporadic coincidence - a multi-centre study. J Craniomaxillofac Surg 2011; 39(4):272-277

(52) Brunski JB. In vivo bone response to biochemical loading at the bone/dentalimplant

Interface. Adv Dent Res 1999; 13: 99-119

(53) Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol 2002; 20(17):3719-3736

(54) Bertoldo F, Santini D, Lo C. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. Nat Clin Pract Oncol 2007; 4(12):711-721

(55) Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review. Int J Oral Maxillofac Surg 2003; 32(3):289-295

(56) Fournier P, Boissier S, Filleur S et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. Cancer Res 2002; 62(22):6538-6544

(57) Mawardi H, Treister N, Richardson P et al. Sinus tracts--an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? J Oral Maxillofac Surg 2009; 67(3):593-601

(58) Huja SS, Fernandez SA, Hill KJ, Li Y. Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs; Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 2006; 288:1243-124

(59) Khosla S, Burr D, Cauley J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res 2007; 22(10):1479-1491

(60) Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. N Engl J Med 1996; 334(8):488-493

(61) Cranney A, Tugwell P, Adachi J et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23(4):517-523

- (62) Diz P et al. Is oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an endemic condition? *Med Hyp* 2012; 78(5):315-318
- (63) Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist* 2008; 13(8):911-920
- (64) Woo SB, Hellstein JW., Kalmar JR. Systematic Review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 145(3):235
- (65) Agis H, Blei J, Watzek G, Gruber R. Is zoledronate toxic to human periodontal fibroblasts? *J Dent Res* 2010; 89(1):40-45
- (66) Bauss F, Pfister T, Papapoulos S: Ibandronate uptake in the jaw is similar to long bones and vertebrae in the rat. *J Bone Miner Metab* 2008; 26(4):406-408
- (67) Penarrocha DM et al.:Mental nerve neuropathy in systemic cancer. *Oral Surg* 1990; 69(1):48-51
- (68) Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer* 2010; 18(4):449-460
- (69) Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009; 20(1):137-145
- (70) Luhe A, Kunkele KP, Haiker M, et al. Preclinical evidence for nitrogen-containing bisphosphonate inhibition of farnesyl diphosphate (FPP) synthase in the kidney: Implications for renal safety. *Toxicol Vitro* 2008; 22(4):899-909
- (71) Sansoni P, Passeri G, Fagnoni F et al. Inhibition of antigenpresenting cell function by alendronate in vitro. *J Bone Miner Res* 1995; 10(11):1719-25
- (72) Vescovi P, Manfredi M, Merigo E et al. Surgical approach with Er:YAG laser on

osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci* 2010; 25(1):101-113

(73) Hoff AO, Toth BB, Altundag K et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23(6):826-836

(74) AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: Position Paper on Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(3):369-376

(75) AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: Position Paper on Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws - 2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5):2-12

(76) Drake MT, Clarke BL et al. Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83(9):1032-45

(77) Hermes D, Peters K. et al. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. An interdisciplinary challenge. *Onkologie* 2008; 14(8):821-827

(78) Bilston LE, Little DG, Smith NC, Williams P, Briody J. Zoledronic acid improves the mechanical properties of normal and healing bone. *Clin Biomech* 2002; 17(9-10):716-718

(79) Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(7):1328-1331

(80) Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF et al. Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients--May 2006. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 62(2):148-152

(81) Reid IR, Bolland MJ, Grey AB et al. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41(3):318-320

- (82) Mehrotra B. et al. Safety profile of intravenous bisphosphonates. *Semin Oncol* 2007; 34(64):24-27
- (83) Otto S, Pautke C, Opelz C et al, Osteonecrosis of the jaw: Effect of Bisphosphonate type, local concentration and acid milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68:2837-2845
- (84) Otto S, Schreyer C, Hafner S et al., Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg* 2012; 40(4):303-9
- (85) Pautke C, Bauer F, Bissinger O et al. Tetracycline bone fluorescence: a valuable marker for osteonecrosis characterization and therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68(1):125-129
- (86) Reid IR. et al. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone* 2009; 44(1):4-10
- (87) Reid IR, Cundy T. et al. Osteonecrosis of the jaw. *Skeletal Radiol* 2009; 38(1):5-9
- (88) Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J et al. "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2008; 36(2):95-103
- (89) Pautke C, Bauer F, Tischer T et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(3):471-476
- (90) Piesold J, Al-Nawas B, Grötz K. Osteonecrosis of the jaws by long term therapy with bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 10(5):287-300
- (91) Wessel JH, Dodson TB, Zavras AL et al. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(4):625-631
- (92) Boonyapakorn T, Schirmer I et al. Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol* 2008; 44(9):857-869
- (93) Janssen J, Laatz W. Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows.

Springer Berlin 2007; ISBN 3642018408

(94) Jeffcoat MK et al. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006; 21(3):349-353

(95) Storm T, Thamsborg G et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322(18):1265-71

(96) Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-center experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006; 134(6):620-623

(97) Badros A, Weikel D, Salama A et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; 24(6):945-52

(98) Khamaisi M, Regev E, Yarom N et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3):1172-1175

(99) Kenealy M, Prince HM. Current status of new drugs for the treatment of patients with multiple myeloma. *Intern Med J* 2006; 36(12):781-789

(100) Bone HG, Hosking G et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350(12):1189-99

(101) Walter C, Al-Nawas B, Grotz KA et al. Prevalence and risk factors of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw in Prostate Cancer Patients with Advanced Disease Treated with Zoledronate. *Eur Urol* 2008; 54(5):1066-1072

(102) McClung MR, Geusens P et al. Effect of risendronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med* 2001; 344(5):333-40

(103) Chesnut CH, Ettinger MP et al. Ibandronate produces significant, similar antifracture efficacy in North American and European women: new clinical findings from BONE. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(3):391-401

(104) Black DM, Delmas PD et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356(18):1809-22

- (105) Hortobagyi GN, Theriault RL et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol* 1998; 16(6):2038-44
- (106) Rosen LS, Gordon S et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J*. 2001; 7(5):377-87
- (107) Body JJ, Diel IJ et al. Intravenous ibandronat reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol*. 2003; 14(9):1399-40586
- (108) Diener H, De Gruyter, Pschyrembel Klinisches Wörterbuch, 264. Auflage, De Gruyter Verlag Berlin 2013; ISBN 3110277883
- (109) Yamada J, Tsuno NH, Kitayama J, et al: Anti-angiogenic property of zoledronic acid by inhibition of endothelial progenitor cell differentiation. *J Surg Res* 2009; 151(1):115-20
- (110) Duque G, Rivas D: Alendronate has an anabolic effect on bone through the differentiation of mesenchymal stem cells. *J Bone Miner Res* 2007; 22(10):1603-11
- (111) Shi X, Wang Y, Varshney RR, et al: In-vitro osteogenesis of synovium stem cells induced by controlled release of bisphosphate additives from microspherical mesoporous silica composite. *Biomaterials* 2009; 21(8-9):1227-38
- (112) Vignery A, Baron R. Dynamic histomorphometry of alveolar bone remodelling in the adult rat. *Anat Rec* 1980; 196(2):191-200
- (113) Huja SS, Fernandez SA, Hill KJ, et al: Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletally mature dogs. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2006; 288(12):1243-9
- (114) Hoffmann T, John M, Kerschbaum T et al: Oral epidemiology, in Micheelis W, Schiffner U (eds). Institute of German Dentists: Fourth German Oral Health Study (DMS IV). Köln, DeutscherZahnärzte Verlag DäV, 2006
- (115) Hays RC, Mandell GL: PO₂, pH, and redox potential of experimental abscesses. *Proc Soc Exp Biol Med* 1974; 147(1):29-30

- (116) Pazianas M, Miller P, Blumentals W, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007; 29(8):1548-1558
- (117) Lesclous P, Najm S, Carrel J et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A key role of inflammation? *Bone* 2009; 45(5):843-52
- (118) Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 613 – 617
- (119) Amin D, Cornell S, Gustafson SK, Needle SJ, Ullrich JW, Bilder GE, Perone MH. Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis. *J lipid res* 1992; 33: 1657-1663
- (120) Benford HL, MCGowan NW, Helfrich MH, Nuttall ME, Rogers MJ. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone* 2001; 28:465-473.
- (121) Body JJ, Coleman RE, Piccart M. Use of bisphosphonates in cancer patients. *Cancer treatment reviews* 1996; 22: 265-287
- (122) Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S, Pica G, Lazzarino M. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leuk* 2007; 21 (7): 1545-1548
- (123) Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E et al. Longitudinal Cohort Study of Risk Factors in Cancer Patients of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Clin Oncol* 2009; 27(32):5356-5362
- (124) Bagan JV, Jimenez Y, Gomez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol* 2008; 10: 1016
- (125) Wendlová J, Galbavý S, Paukovic J et al. Paget's disease of bone--treatment with alendronate, calcium and calcitriol. *Vnitr Lek.* 1999; 45(10):602-5

- (126) Dehari H et al. Clinical investigation of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2009; 36(13):2587-92
- (127) Phillipi C, Remington T et al. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD005088. doi: 10.1002/14651858.CD005088.pub2.
- (128) Lin J et al. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18(2):75-85
- (129) Kaur H, Uy C, Kelly J, Moses A. Orbital inflammatory disease in a patient treated with zoledronate *Endocr Pract*. 2011; 17(4):e101-3. doi: 10.4158/EP11081.CR
- (130) AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031
- (131) Mücke T, Koschinski J, Deppe H, et al. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011; 137:907-913
- (132) Seiß M. Osteotomie und primärer Wundverschluss bei der bisphosphonat-assoziierten Kieferknochennekrose eine prospektive klinische Studie von 12 Monaten (Dissertation), Erlangen, Germany; Universität Erlangen-Nürnberg, 2010
- (133) Grötz KA, Piesold J. Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrose und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen. AWMF online 2012; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/007091I_S3_Bisphosphonat-assoziierte_Kiefernekrose_2012-04.pdf [Stand: 19.06.2014, 11:11]
- (134) Morag Y, Morag-Hezroni M, Jamadar DA et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a pictorial review. *Radiographics* 2009; 29(7):1971-1984
- (135) Ruggiero S, Gralow J, Marx RE et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006; 2(1):7-14
- (136) Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg*

Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006; 102(4):433-441

(137) Wilde F, Steinhoff K, Frerich B et al. Positron-emission tomography imaging in the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2009; 107(3):412-419

(138) Ziebart T, Pabst A, Klein MO et al. Bisphosphonates: restrictions for vasculogenesis and angiogenesis: inhibition of cell function of endothelial progenitor cells and mature endothelial cells in vitro. Clin Oral Investig. 2011; 15(1):105-11

(139) Hagelauer N, Pabst AM, Ziebart T, Ulbrich H, Walter C. In vitro effects of bisphosphonates on chemotaxis, phagocytosis, and oxidative burst of neutrophil granulocytes. Clin Oral Investig. 2014 Mar 26. [Epub ahead of print]

(140) Schreyer, Christian; Bisphosphonat-assoziierte Kiefernekrosen: Risikofaktoren und klinische Präsentation (Dissertation), München, Germany; Ludwig-Maximilians-Universität, 2012

(141) Lin JH; Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. Bone 1996; 18 (2): 75-85

(142) Grötz K, Kreusch T; Zahnärztliche Betreuung von Patienten unter/nach Bisphosphonat-Medikation (Wissenschaftliche Stellungnahme der DGZMK); Dtsch Zahnärztl Z 2006; (61):510-513

(143) Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, Pini Prato G. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. J clin periodontol 2005; 32(11):1123-8

(144) Greenberg MS; Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004; 98(3):259-260

(145) Bertz J, Dahm S, Haberland J, Kraywinkel K, Kurth BM, Wolf U. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990-2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2010; RKI 2010, Berlin, http://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevalenz.pdf?__blob=publicationFile [Stand: 29.07.2014, 19:40]

(146) Robert Koch-Institut (Hrsg), Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie Gesundheit in Deutschland aktuell 2010. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. RKI 2012, Berlin http://www.gbebund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=&p_aid=&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=15239 [Stand: 29.07.2014, 12:00]

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der verschiedenen Bisphosphonate und deren Einsatzgebiet, sowie Dosierungsschema (i.v.=intravenös,p.o.= peroral; Referenz: <https://www.roteliste.de>, Rote Liste® Service GmbH Frankfurt/Main; [Stand: 27.05.2011,14:52] (vgl. (140), S.6).

Tabelle 2: Schweregradeinteilung der BRONJ nach Empfehlung der AAOMS aus dem Jahre 2009 (45).

Tabelle 3: Stadienabhängiges Therapieschema der AAOMS aus dem Jahre 2014 (130).

Tabelle 4: Erfasste Parameter der Patientendaten (Gesamtanalyse n=240, detailliertere Analyse n=144, sowie der Patientensubpopulation mit Vincentsymptom n=19).

Tabelle 5: Theoretisch zu erwartende Bisphosphonatkonzentrationen im Knochen nach unterschiedlichen Einnahmedauern (6 Monate, 3 Jahre, 10 Jahre) (vgl.(83)).

Tabelle 6: Die Grunddaten aller BRONJ Patienten (n=240).

Tabelle 7: Darstellung der Charakteristika der BRONJ Patienten mit und ohne Vincentsymptom.

8. Abkürzungsverzeichnis

BONJ/BRONJ	biphosphonat-associated osteonecrosis of the jaw
BP	Bisphosphonat
i.v.	intravenös
p.o.	peroral

9. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Bisphosphonat-assoziierte Knochennekrose im Oberkiefer; nekrotisches Knochenareal regio 13-15; 79 Jahre alter Patient, männlich, Grunderkrankung: metastasierendes Prostatakarzinom; präoperativer Zustand (vgl. (84)).

Abb. 2: Zuweisungen der verschiedenen Grunderkrankungen auf das gesamte Patientenkollektiv (n=240).

Abb. 3: Einteilung der Geschlechter bezugnehmend auf die vorliegende Grunderkrankung(n=240).

Abb. 4: Geschlechtsabhängige Altersverteilung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose bei Erstdiagnose (n=240).

Abb. 5: Angewendeten Bisphosphonatpräparate; Gesamtpopulation n=240.

Abb. 6: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen; Gesamtpopulation n=240; (OK = Oberkiefer, UK = Unterkiefer).

Abb. 7: Präoperative Klassifizierung der Sensibilitätsstörung (n=19).

Abb. 8: Postoperative Klassifizierung der Sensibilitätsstörung im Vergleich zum präoperativen Befund (n=19).

Abb. 9: Bevorzugte Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose der Patientenpopulation mit Vincentsymptom (graue Balken) im Verhältnis zur Lokalisation der Gesamtpopulation (gelbe Balken). Die Darstellung erfolgt entsprechend dem Zahnschema der FDI (OK= Oberkiefer, UK= Unterkiefer).

Abb. 10: Quantitative Analyse der Zellaktivität bei pH 7,4, bestimmt anhand des WST-assays. Angegeben sind die prozentualen Anteile der Zellaktivität bei drei verschiedenen Zoledronatkonzentrationen (6,25µM; 25µM; 100µM); n=2 (biologische Duplikate).

Abb. 11: Quantitative Analyse der Zellaktivität bei pH 7,0, bestimmt anhand des WST-assays. Angegeben sind die prozentualen Anteile der Zellaktivität bei drei verschiedenen Zoledronatkonzentrationen (6,25 µM; 25 µM; 100 µM); n=2 (biologische Duplikate).

Abb. 12: Quantitative Analyse der Zellaktivität bei pH 6,7, bestimmt anhand des WST-assays. Angegeben sind die prozentualen Anteile der Zellaktivität bei drei verschiedenen Zoledronatkonzentrationen (6,25 µM; 25 µM; 100 µM); n=2 (biologische Duplikate).

Bestehen Erkrankungen der Gefäße (z. B. Arteriosklerose)? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, welche? _____

Monat und Jahr der Erstdiagnose: _____

Ggf. Therapie: _____

Bestehen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (z. B. rheumatoide Arthritis)?

☐ ja ☐ nein

Monat und Jahr der Erstdiagnose: _____

Ggf. Therapie: _____

Bestehen bei Ihnen Allergien? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, wogegen? _____

Rauchen Sie oder haben Sie geraucht?

☐ ja ☐ nein, nie

von wann ... bis wann Monat/Jahr - Monat/Jahr	Wie viele Zigaretten pro Tag?
_____	_____
_____	_____
_____	_____

Wann haben Sie aufgehört zu rauchen? Monat/Jahr: _____

Wurden Sie im Bereich des Kopfes oder Halses bestrahlt? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja:

Monat/Jahr: _____

Grund: _____

Wurden Sie in anderen Körperregionen bestrahlt? ☐ ja ☐ nein

Monat/Jahr: _____

Lokalisation: _____

Wurde bei Ihnen eine Chemotherapie durchgeführt? ☐ ja ☐ nein

Monat/Jahr: _____

Grund: _____

Wann traten erstmals Beschwerden bzw. Auffälligkeiten im Bereich des Kiefers auf?

Monat/Jahr: _____

Welche Beschwerden traten auf?

	Ja / Nein	Lokalisation
Schmerzen		
Wundheilungsstörung		
Schwellung		
Entzündung		
Zufallsbefund		

Wann wurde die Diagnose bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose erstmals gestellt?

Monat/Jahr: _____

Von wem wurde diese Diagnose gestellt?

- ☐ Hausarzt ☐ Hauszahnarzt ☐ niedergelassener Mund-Kiefer-Gesichtschirurg
☐ Mund-Kiefer-Gesichtschirurg in einer Klinik ☐ Sonstige, wenn ja, wer?

Besteht möglicherweise ein zeitlicher Zusammenhang mit einer der folgenden Maßnahmen oder Zustände?

	Wann? (Monat und Jahr)	Welcher Zahn/Zähne? Lokalisation
Zahnextraktionen		
Wurzelbehandlung		
Prothesendruckstelle		
Parodontaltherapie		
Implantation		

Wurden seit Beginn der Bisphosphonat-Therapie zahnärztliche oder chirurgische Eingriffe im Bereich des Ober- oder Unterkiefers durchgeführt?

Maßnahme	Wann? (Monat und Jahr)	Was?	Durch wen?
Füllungstherapie/ prothetische Versorgung			
Wurzelbehandlung			
Parodontalbehandlung			
Zahnextraktionen			
Chirurgische Zahnentfernungen			
Sonstige chirurgische Maßnahmen			

Gab es dabei Komplikationen? Und wenn ja, welche?

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleiben

mit freundlichen Grüßen

Wurde Ihnen der Patient zur zahnärztlichen Beurteilung bzw. Zahnsanierung vor Bisphosphonat-Therapie vorgestellt?

☐ ja ☐ nein

Wenn ja, welche Beurteilung/Therapie:

Wann stellte sich der Patient erstmals mit Beschwerden bzw. Auffälligkeiten im Bereich des Kiefers vor?

Monat und Jahr: _____

Welche Beschwerden bzw. Auffälligkeiten lagen vor?

☐ Schmerzen ☐ Wundheilungsstörungen ☐ freiliegender Knochen
☐ Eiterraustritt ☐ Schwellung ☐ Sonstige, wenn ja, welche?

Welche therapeutischen Maßnahmen wurden von Ihnen durchgeführt?

☐ Spülung ☐ Streifenwechsel ☐ Kürettage
☐ Chirurgische Therapie ☐ Direkte Überweisung ☐ Sonstige
☐ Antibiotische Therapie
 wenn ja, von wann bis wann? (Monat und Jahr) _____
 welches Präparat? _____

Besteht möglicherweise ein zeitlicher bzw. kausaler Zusammenhang des Auftretens der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose mit einem der folgenden Eingriffe bzw. Zustände?

	Wann? (Monat/Jahr)	Zahn/Zähne/regio
Zahnextraktionen		
Wurzelbehandlung		
Prothesendruckstelle		
Parodontaltherapie		
Implantation		

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleiben

mit freundlichen kollegialen Grüßen

Fragebogen an den Hausarzt

Klinikum der Universität München

Klinik und Poliklinik für

Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Innenstadt

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

Klinikum der Universität München
Klinik u. Poliklinik f. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Lindwurmstraße 2a • D-80337 München

ad Hausarzt

Telefon:

Sekretariat Prof. Ehrenfeld

089/5160-2901/2902

e-Mail: michael.ehrenfeld@med.uni-muenchen.de

Telefax:

49-89-5160-4745

Zentrale:

089/5160-2911/2912

49-89-5160-3247

Klinik/Station:

089/5160-2975

49-89-5160-4746

Poliklinik:

089/5160-2921

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Ihr oben genannter Patient(in) befand bzw. befindet sich aufgrund einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in unserer Behandlung. Sicher liegt es auch in Ihrem Interesse, mehr Daten über dieses Krankheitsbild zu gewinnen. Wir bitten Sie daher um folgende Informationen:

Welche Grunderkrankungen sind Ihnen bekannt?

Grunderkrankung	Erstdiagnose (Monat/Jahr)	Behandlung/Therapie

Liegen generalisierte/lokalisierte Erkrankungen der Gefäße vor (z. B. Arteriosklerose, Vaskulitiden)? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, welche, Monat/Jahr der Erstdiagnose: _____

Ggf. Therapie: _____

Besteht bei dem Patienten eine Osteoporose? ☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt

Wenn ja, Monat und Jahr der Erstdiagnose: _____

Ggf. Therapie: _____

Vorlage KJMD/OC – Nr. 03-03-12

Anschrift: D-80337 München • Lindwurmstraße 2a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder S8 bis Haltestelle Goetheplatz

Spezialprechstunden: Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:

Plastische Chirurgie

Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfehlbildungen

Kieferorthopädische Chirurgie

Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie

Implantate und Ästhetik

089/5160-2902/2910

089/5160-2740/3231

089/5160-2901/2902

089/5160-2920

089/5160-2920



© Klausur/Chair/Desktop/Examination/Print-Fragebogenantwortblatt an Hausarzt.doc – 1/9 – 5/2005

Liegt ein Diabetes mellitus vor? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, Typ? _____

Monat und Jahr der Erstdiagnose: _____

Ggf. Therapie: _____

Bestehen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (z. B. rheumatoide Arthritis)?

☐ ja ☐ nein

Monat und Jahr der Erstdiagnose: _____

Ggf. Therapie: _____

Bestehen Allergien? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, wogegen? _____

Welche Medikamente werden/wurden von dem Patienten eingenommen?

Medikament	Dosis	Applikation (oral oder intravenös)	von bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Grund/Indikation

Bitte insbesondere Kortikosteroide, ggf. Thalidomid (z. B. bei Plasmozytom) und Eibenpräparate angeben.

Wurden bzw. werden von dem Patienten Kortikosteroide eingenommen? ☐ ja ☐ nein

Präparat	Dosis	Applikation (oral oder intravenös)	von bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Grund/Indikation

Wurde eine Chemotherapie durchgeführt? ☐ ja ☐ nein

von bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Schema	Substanzen

Wurde der Patient im Kopf-/Halsbereich bestrahlt? ☐ ja ☐ nein

von bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Grund	Dosis in GY	Radiotherapie / Radio-Chemotherapie

Wurde der Patient im Bereich anderer Körperregionen bestrahlt? ☐ ja ☐ nein

Indikation: _____

Lokalisation: _____

Wir bitten Sie außerdem um Übersendung von Kopien der Ihnen zur Verfügung stehenden Laboruntersuchungen. Unser Interesse gilt hierbei dem Blutbild und Differentialblutbild sowie der klinischen Chemie (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Phosphat, Cl^- , Kreatinin, Glukose, Eiweiß, Albumin) GGT, alk. Phosphatase, ALAT, ASAT, Bilirubin, CRP und ggf. Procalcitonin vor, während und nach der Entstehung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleiben

mit freundlichen kollegialen Grüßen

Fragebogen an den Onkologen

Klinikum der Universität München

Klinik und Poliklinik für

Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Innenstadt

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

Klinikum der Universität München
Klinik u. Poliklinik f. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Ludwigstrasse 26 • D-80337 München

an Onkologen

Telefon:

Sekretariat Prof. Ehrenfeld

089/5160-2901/2902

e-Mail: michael.ehrenfeld@med.uni-muenchen.de

Telefax:

49-89-5160-4745

Zentrale:

089/5160-2911/2912

49-89-5160-3247

Klinik/Station:

089/5160-2975

49-89-5160-4746

Poliklinik:

089/5160-2921

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Ihr oben genannter Patient(in) befand bzw. befindet sich aufgrund einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in unserer Behandlung. Sicher liegt es auch in Ihrem Interesse, mehr Daten über dieses Krankheitsbild zu gewinnen. Wir bitten Sie daher um folgende Informationen:

Bestand oder besteht eine maligne Grunderkrankung?

☐ ja

☐ nein

Wenn ja, welche:

Monat / Jahr der Erstdiagnose:

Therapie der Grunderkrankung:

Monat/Jahr:

Gab oder gibt es Hinweise bzw. bestätigte Metastasen?

Knochen

☐ ja

☐ nein

Andere Lokalisation

☐ ja

☐ nein

Wenn ja wo?

Monat/Jahr der Erstdiagnose:

Leidet der Patient(in) an Osteoporose?

☐ ja

☐ nein

Wenn ja, Monat/Jahr der Erstdiagnose:

Chemotherapie

von bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Schema	Substanzen	Anzahl Zyklen

Wurde eine Chemotherapie aufgrund der Bisphosphonat assoziierten Osteonekrose unterbrochen oder verschoben? ☐ ja ☐ nein

Wurde oder wird bei dem Patienten eine Therapie mit Kortikosteroiden durchgeführt?

von bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Substanz	Dosis	Applikation	Grund/Indikation

Wurde oder wird bei dem Patienten eine Therapie mit Thalidomid durchgeführt?

von bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Substanz	Dosis	Applikation	Grund/Indikation

Wurde oder wird bei dem Patienten eine Therapie mit Eibenpräparaten durchgeführt?

von bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Substanz	Dosis	Applikation	Grund/Indikation

Wurde eine Radiatio oder Radio-Chemotherapie im Kopf-/Halsbereich vorgenommen?

von bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Lokalisation	Gesamtdosis in GY	Schema

Wurde der Patient im Bereich anderer Körperregionen bestrahlt? ☐ ja ☐ nein

Indikation: _____

Lokalisation: _____

Wir bitten Sie außerdem um Übersendung von Kopien der Ihnen vorliegenden Laboruntersuchungen. Unser Interesse gilt hierbei dem Blutbild und Differentialblutbild sowie der klinischen Chemie (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺, Phosphat, Cl⁻, Kreatinin, Glukose, Eiweiß, Albumin) GGT, alk. Phosphatase, ALAT, ASAT, Bilirubin, CRP und ggf. Procalcitonin vor, während und nach der Entstehung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleiben

mit freundlichen kollegialen Grüßen

Fragebogen an den Hausarzt

Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für
Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie – Innenstadt
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Michael Ehrenfeld

Klinikum der Universität München
Klinik u. Poliklinik f. Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
Lindwurmstraße 2a • D-80337 München

an Hausarzt

Telefon:
Sekretariat Prof. Ehrenfeld
089/5160-2901/2902
e-Mail: michael.ehrenfeld@med.uni-muenchen.de

Telefax:
49-89-5160-4745

Zentrale:
089/5160-2911/2912

Klinik/Station:
089/5160-2975

Poliklinik:
089/5160-2921

49-89-5160-3247
49-89-5160-4746

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,

Ihr oben genannter Patient(in) befand bzw. befindet sich aufgrund einer bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose in unserer Behandlung. Sicher liegt es auch in Ihrem Interesse, mehr Daten über dieses Krankheitsbild zu gewinnen. Wir bitten Sie daher um folgende Informationen:

Welche Grunderkrankungen sind Ihnen bekannt?

Grunderkrankung	Erstdiagnose (Monat/Jahr)	Behandlung/Therapie

Liegen generalisierte/lokalisierte Erkrankungen der Gefäße vor (z. B. Arteriosklerose, Vaskulitiden)? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, welche, Monat/Jahr der Erstdiagnose: _____

Ggf. Therapie: _____

Besteht bei dem Patienten eine Osteoporose? ☐ ja ☐ nein ☐ unbekannt

Wenn ja, Monat und Jahr der Erstdiagnose: _____

Ggf. Therapie: _____

Anschrift: D-80337 München • Lindwurmstraße 2a • Verkehrsverbindung: U3, U6 oder S8 bis Haltestelle Goetheplatz

Spezialprechstunden: Terminvereinbarungen unter den Telefonnummern:

Plastische Chirurgie 089/5160-2902/2970
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten und Gesichtsfehlbildungen 089/5160-2740/3231
Kieferorthopädische Chirurgie 089/5160-2901/2902
Tumoren im Kopf- und Halsbereich, Wiederherstellungschirurgie 089/5160-2920
Implantat- und Epithetik 089/5160-2920



Erstausg./Print/Druckabsetzung/Print/First-Page/Druckabsetzung/First-Page/Druckabsetzung an Hausarzt.doc – 1/9 – 2005

Liegt ein Diabetes mellitus vor? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, Typ? _____

Monat und Jahr der Erstdiagnose: _____

Ggf. Therapie: _____

Bestehen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises (z. B. rheumatoide Arthritis)?

☐ ja ☐ nein

Monat und Jahr der Erstdiagnose: _____

Ggf. Therapie: _____

Bestehen Allergien? ☐ ja ☐ nein

Wenn ja, wogegen? _____

Welche Medikamente werden/wurden von dem Patienten eingenommen?

Medikament	Dosis	Applikation (oral oder intravenös)	von bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Grund/Indikation

Bitte insbesondere Kortikosteroide, ggf. Thalidomid (z. B. bei Plasmozytom) und Eibenpräparate angeben.

Wurden bzw. werden von dem Patienten Kortikosteroide eingenommen? ☐ ja ☐ nein

Präparat	Dosis	Applikation (oral oder intravenös)	von bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Grund/Indikation

Wurde eine Chemotherapie durchgeführt? ☐ ja ☐ nein

von bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Schema	Substanzen

Wurde der Patient im Kopf-/Halsbereich bestrahlt? ☐ ja ☐ nein

von bis Monat/Jahr – Monat/Jahr	Grund	Dosis in GY	Radiotherapie / Radio-Chemotherapie

Wurde der Patient im Bereich anderer Körperregionen bestrahlt? ☐ ja ☐ nein

Indikation: _____

Lokalisation: _____

Wir bitten Sie außerdem um Übersendung von Kopien der Ihnen zur Verfügung stehenden Laboruntersuchungen. Unser Interesse gilt hierbei dem Blutbild und Differentialblutbild sowie der klinischen Chemie (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Phosphat, Cl^- , Kreatinin, Glukose, Eiweiß, Albumin) GGT, alk. Phosphatase, ALAT, ASAT, Bilirubin, CRP und ggf. Procalcitonin vor, während und nach der Entstehung der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleiben

mit freundlichen kollegialen Grüßen

Welche therapeutischen Maßnahmen wurden vorgenommen?

Maßnahmen	Ja/Nein	Detaillierte Angaben	von ... bis Monat/Jahr – Monat/Jahr
Spülung			
Streifen bzw. Tamponade			
Chirurgische Therapie			
Antibiotische Therapie			

Falls eine antibiotische Therapie vorgenommen wurde:

Medikament: _____

Dosis: _____

Wurde seit dem Beginn der Bisphosphonat-Therapie eine der folgenden Behandlungen durchgeführt?

	Ja/Nein	Wann? (Monat und Jahr)	Zahn/Zähne regio	Klinisches Ergebnis
Zahnextraktionen				
Operative Zahnentfernungen				
Implantationen				
Endodontie				
Parodontaltherapie				
Sonstige				

Besteht möglicherweise ein zeitlicher bzw. kausaler Zusammenhang des Auftretens der bisphosphonat-assoziierten Osteonekrose mit einem der folgenden Eingriffe bzw. Zustände?

	Wann? (Monat/Jahr)	Zahn/Zähne/regio
Zahnextraktionen		
Wurzelbehandlung		
Prothesendruckstelle		
Parodontaltherapie		
Implantation		
Sonstige		

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung. Wir danken Ihnen für Ihre Unterstützung und verbleiben

mit freundlichen kollegialen Grüßen

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Ehrenfeld danke ich für die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit und Promotion an der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der LMU München.

Herrn PD Dr. med. Dr. med. dent. Sven Otto gilt besonderer Dank für seine Hilfsbereitschaft, seine Zeit, der intensiven Betreuung und seinem großes Engagement, das er mir, trotz Belastung in Klinik und Forschung, entgegenbrachte.

Herrn Dr. med. dent. Matthias Trötzsch danke ich für seine Stütze und die Motivation, die er mir bei jedem Treffen übermittelte. Danke für die stets offene Tür und die Zeit, die Sie für mich aufbringen mussten.

Meiner Freundin Cornelia Ochs danke ich für die wertvollen und wissenschaftlichen Einwände, die mir ein Vorankommen der Doktorarbeit ermöglichten.

Bei Christina Schwarz bedanke ich mich für ihren unermüdlichen Einsatz, der weit über den Versuchsaufbau hinaus ging.

Herrn Dr. Baur danke ich für die wertvolle Zeit, die ich während meiner Assistenzzeit erleben durfte. Danke für die hilfreichen Tipps und die lustigen Geschichten, die mir die Arbeit versüßten.

Meinen Schwestern und meinem Bruder für das stets offene Ohr und Zustimmung, die ich jeden Tag erfahren darf. Danke für unsere Verbundenheit.

Schließlich bedanke ich mich von Herzen bei meinen Eltern, die mir stets beiseite standen. Danke für eure gegenwärtige und wertvolle moralische Unterstützung. Ohne euch wäre all das niemals möglich gewesen. Danke, dass es euch gibt.

Meinem geliebten Henri danke ich für seine uneingeschränkte Unterstützung, seine Motivation und seine aufopfernde Hilfe, die er mir jeden Tag schenkt. Danke für dein gutes Herz und deine wundervolle Liebe. Danke, dass du immer für mich da bist!

Eidesstattliche Versicherung

Pietsch,Mareike

Name,Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Klinische und zellkulturelle Untersuchung zur Rolle des Vincent'schen Zeichens bei bisphosphonat-assoziierten Osteonekrosen“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.